

Altérations osseuses au cours de diverses hémopathies

**(A propos d'un cas de thrombopathie pseudohémophilique
avec présence d'une substance anticoagulante et d'une
ostéo-arthropathie de la cheville)**

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Major Lloyd COHN

de

NEW YORK/E. U. A.

Thèse No 2467

Altérations osseuses au cours de diverses hémopathies

**(A propos d'un cas de thrombopathie pseudohémophilique
avec présence d'une substance anticoagulante et d'une
ostéo-arthropathie de la cheville)**

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Major Lloyd COHN

de

NEW YORK/E. U. A.



Thèse No 2467

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur
G. Bickel, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre
par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 11 février 1957.

Le doyen :
Eric MARTIN

Thèse N° 2467

Nous prions notre Maître, Monsieur le Professeur G. Bickel, qui nous a permis de mener à bien ce travail, de trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

Notre vive gratitude va également à Monsieur le Docteur Hannes Roth, qui a bien voulu accepter la direction de cette thèse.

A MES PARENTS

A Mel et Ruby

A Marthe

A Luigi et Cécile

A Hazel

I N T R O D U C T I O N

Depuis fort longtemps, les maladies du sang ont frappé l'imagination populaire, soit par l'hémophilie, apanage de certaines familles royales, soit par l'hémogénie qui a donné lieu à des erreurs judiciaires.

D'autres affections sanguines sont de découverte plus récente et leur isolement résulte des progrès d'investigation en microscopie et en immunohématologie.

Un certain nombre de ces maladies du sang sont sujettes, entre autres complications, aux atteintes ostéoarticulaires. Aussi, le clinicien, en cas d'hémopathie, ne devra-t-il jamais omettre d'examiner les articulations et les os pour y rechercher systématiquement quelque altération radiologiquement visible.

A propos d'un cas d'ostéo-arthropathie dont l'étiologie se révéla être une hémopathie complexe et fort rare, nous avons entrepris de réunir une documentation sur ce sujet peu connu.

Nous rappellerons brièvement la classification des hémopathies pour nous arrêter plus longuement à la description de celles susceptibles d'entraîner des complications ostéo-articulaires ; enfin, nous présenterons notre propre cas et discuterons les problèmes s'y rattachant.

C H A P I T R E I

CLASSEMENT DES HEMOPATHIES *

Par le mot "hémopathie" que nous interprétons dans le sens le plus large du terme, nous voudrions désigner non seulement toute affection caractérisée par une modification des éléments sanguins cellulaires, mais aussi celles se manifestant par une diathèse hémorragique quelconque.

Nous envisagerons le classement et l'étude des hémopathies par leur pathogénie, bien que complexe et d'ailleurs pas toujours éclaircie.

A.- "HEMOPATHIES HEMORRAGIPARES" (DIATHESES HEMORRAGIQUES).

Il s'agit de maladies caractérisées par une tendance anormale aux hémorragies soit cutanées, soit muqueuses, musculaires ou autres.

*) (Bernard, Heilmeyer, Montigel, Pasteur Valléry-Radot, Soulier).

I.- Purpuras vasculaires

Ce groupe classe des affections d'étiologie et de pathogénie diverses, mais dont le commun est la fragilité de la paroi vasculaire s'extériorisant par l'allongement du temps de saignement et l'apparition de pétéchies à l'épreuve "du lacet" (Rumpel-Leede).

1) Purpura congénital héréditaire.-

a) Angiomatose hémorragique familiale de Rendu-Osler.

Il s'agit de télangiectasies multiples apparaissant entre l'âge de 20 et 30 ans et dont le signe révélateur est souvent un épistaxis. La transmission est du type dominant. Ici, le temps de saignement et le signe du lacet sont en général normaux.

b) Hémorragie constitutionnelle anhémo-pathique hémophiloïde de Mas y Magro.

Hémorragies restreintes (souvent épistaxis) pendant une période de quatre à cinq ans, chez le garçon ou le jeune adulte mâle, sans altérations vasculaire ou sanguine décelables. Transmission du type dominant. Bénigne, disparaît spontanément.

c) Fragilité capillaire constitutionnelle de Soulier.

2) Purpura infectieux.-

a) Purpura à méningocoques, aigu (P. fulminans de Henoch).

Formation rapide d'ecchymoses étendues formant bientôt des cloques hémorragiques. Affection très maligne ne durant, avant l'ère de la cortisone, guère plus de quatre jours, jusqu'à la mort.

b) Purpura à méningocoques, suraigu (Waterhouse - Friderichsen).

Purpura d'aspect variable caractérisé par un facteur excessivement toxique, avec cyanose et collapsus, menant en quelques heures à l'exitus. A l'autopsie, on trouve l'hémorragie surrénalienne typique.

c) Purpura facultatif d'autres maladies infectieuses.

Peuvent s'accompagner de cette complication : la scarlatine, la diphtérie, la variole, la rougeole, la varicelle, la fièvre typhoïde, les diverses septicémies.

3) Purpura allergique.-

a) Purpura "rhumatoïde" de Schoenlein-Henoch.

Exanthème urticariel ou papuleux, souvent oedématisé, au niveau des membres inférieurs (surtout aux pieds), des membres supérieurs (surtout au dos des mains), mais aussi du visage. Apparition, par la suite, d'hémorragies au centre des efflorescences, de couleur d'abord rouge vive, virant bientôt vers le brun et formant des "cocardes", très douloureuses à la palpation. L'évolution se fait par poussées ; elle s'accompagne d'arthralgies avec enflure, de névralgies et de myalgies. Les complications suivantes sont l'expression de la tendance hémorragique au niveau des muqueuses : le purpura abdominal de Henoch, le purpura gastrique de Chevallier, ainsi que la néphrite hémorragique.

b) Purpura médicamenteux.

Exanthème urticariel, papuleux et prurigineux, devenant hémorragique par la suite (pétéchies). Pas de thrombopénie. Il n'est pas facile de dissocier les mécanismes allergiques et toxiques de substances telles que le pyramidon, la quinine, l'iode, les salicylés, les barbituriques.

4) Purpura traumatique.-

a) Purpura chimique.

- exotoxique : Exanthème en général urticariel ou papuleux, prurigineux et pétéchial.

Les substances, dont la liste peut être allongée presque à volonté, sont les mêmes qui provoquent le purpura allergique ; certaines semblent pouvoir agir par l'un ou l'autre des mécanismes invoqués.

- endotoxique : Sont responsables des toxines telles que l'urée, des substances de provenance carcinomateuse ou métabolique (cachexies).

b) Purpura par irradiation.

De telles altérations peuvent être provoquées par les rayons solaires, les rayons infra-rouges et les rayons X.

c) Purpura mécanique (traumatique).

5) Purpura par carence vitaminique.-

a) Scorbut.

Maladie connue depuis des millénaires, provoquée par l'apport déficitaire prolongé de vitamine C chez l'adulte. On trouve des pétéchies périfolliculaires fines, mais pouvant être confluentes, de prédilection à la partie inférieure des jambes, épargnant visage et cuir chevelu. Hémorragies gingivales typiques. Les hémorragies dans les muscles, les organes creux, les os (région sous-périostée) et les articulations (ne laissant pas de séquelles) ne sont pas rares.

b) Maladie de Möller-Barlow (scorbut de l'enfant).

Les petites pétéchies, à l'encontre du scorbut, montrent une prédilection pour le visage. Les hémorragies gingivales, rénales et osseuses (également à l'intérieur même des os) sont fréquentes.

6) Purpura neurogène.-

a) Purpura par névrose.

Apparition de "saignements" localisés chez des personnes "stigmatisées".

b) Purpura "annularis téléangiectoides" de Majocchi.

Apparition de plaques annulaires purpuriques à extension centrifuge, aux jambes ; leur centre guérit en laissant une atrophie de la peau. Dysfonction neuro-vasculaire ?

II.- Thrombopathies

Il s'agit de maladies hémorragipares dont le lien commun est une déficience plaquettaire soit quantitative, soit qualitative.

1) Thrombopathie héréditaire (Pseudo-hémophilie de Jürgens).-

Ce groupe d'affections ne présente pas de thrombopénie, mais une déficience fonctionnelle des plaquettes, se manifestant par un temps de saignement prolongé et une rétraction du caillot incomplète ou nulle, ainsi que par les anomalies suivantes au thrombélastogramme de Hartet : temps de coagulation allongé, élasticité maxima diminuée.

a) Thrombasthénie hémorragique héréditaire de Glanzmann - Naegeli.

Le tableau clinique s'approche de celui de la maladie de Werlhof : pétéchies fines, surtout des muqueuses ; pas de lésions des articulations, pas de splénomégalie. Il s'agit d'un manque de rétractozyme, enzyme plaquettaire. Il existe des altérations structurelles des thrombocytes. La transmission héréditaire de cette maladie est de caractère dominant.

b) Thrombopathie constitutionnelle de Willebrand et Jürgens, Fonio.

Cette maladie ressemble cliniquement à l'hémophilie, des traumatismes relativement bénins provoquant des hémorragies dangereuses. Il existe une déficience de l'agglutination des thrombocytes, qui montrent de légères anomalies de structure ; le "temps de thrombose" (thrombomètre de Morawitz) est prolongé et le signe du lacet positif dans les cas graves ; en revanche, la rétraction du caillot est normale.

c) Thrombopathie type Jürgens.

Le syndrome clinique ressemble à celui de la forme décrite précédemment, mais le signe du lacet est fortement positif.

d) Thrombopathie type Hegglin.

Ici, la diathèse hémorragique est associée à l'anomalie des granulocytes neutrophiles décrite par cet auteur.

2) Hémogénie. Thrombopénie essentielle de Werlhof.-

On trouve, déclenchée par des micro-traumatismes, des pétéchie fines, de couleur rouge ou bleuâtre, souvent confluentes, sans réaction inflammatoire, de préférence chez de jeunes femmes.

Le fait essentiel est une thrombopénie en dessous de 60.000 qui s'accompagne d'altérations morphologiques des plaquettes. Le temps de saignement est prolongé, la rétraction du caillot pathologique et le signe du lacet positif (1).

Cette maladie est sujette à un démemberement progressif, au fur et à mesure qu'on décèle de nouveaux facteurs étiologiques.

3) Thrombopénie symptomatique.-

a) Thrombopénie toxi-infectieuse.

Il semble s'agir d'une destruction accrue des plaquettes que la moelle n'arrive pas à compenser assez rapidement. Cette condition peut se trouver dans la plupart des maladies infectieuses graves.

b) Thrombopénie allergique et immunologique.

Un nombre illimité de substances peuvent donner lieu à une sensibilisation de l'organisme et à la formation d'anticorps, dont la réaction avec l'antigène peut engendrer une action néfaste sur l'appareil plaquettaire. De telles substances sont connues surtout parmi les médicaments (arsénobenzènes, sédormid, quinidine, iode, or, ergotamine, sulfamidés, salicylés) et parmi les aliments (viande, poisson, oeufs, lait).

c) Thrombopénie splénopathique.

L'inhibition de la production plaquettaire ou la destruction périphérique des thrombocytes sont discutées lors de certaines splénomégalies, de cirrhoses hépatiques, de la maladie de Banti, du paludisme chronique, du Kala-Azar, de la maladie de Gaucher et de la thrombose de la veine splénique.

1) Au thrombélastogramme, les anomalies sont identiques à celles énumérées lors de la thrombopathie héréditaire.

d) Thrombopénie par aplasie médullaire.

Ici, la thrombopénie est l'expression d'une pan-myélophthisie lors de certaines leucémies, de carcinomatoses ou autres affections envahissantes ou annihilantes.

III.- Troubles de la coagulation

Ces affections hémorragiques par déficience du mécanisme plasmatique de la coagulation se traduisent en général par un temps de coagulation allongé. Chacune d'entre elles est caractérisée par l'atteinte élective d'un rouage précis du mécanisme de l'hémostase plasmatique.

1) Manque d'un facteur de la coagulation.-

a) Hémophilie.

Ce groupe de maladies génotypiques à transmission de caractère récessif gynécophore et touchant presque exclusivement les mâles, se manifestent par des hémorragies cutanées et muqueuses incoercibles, en général provoquées par des traumatismes infimes. L'ostéo-arthropathie est fréquente. Biologiquement, elles se distinguent par le temps de coagulation fortement allongé (toutefois, le temps de coagulation normal n'exclut pas eo ipso l'hémophilie (LARRIEU), le temps de recalcification et le test de la tolérance à l'héparine in vitro également allongés et une diminution de la consommation de prothrombine.

- Hémophilie A : déficit en facteur VIII (thromboplastinogène de Quick, globuline anti-hémophile de Patek).
- Hémophilie B : déficit en facteur IX de Koller (Christmas factor de BIGGS).
- Hémophilie C : déficit en facteur X de Koller (ROSENTHAL et coll.). Cas sporadiques, très rares. Transmission dominante sans relation avec le sexe.
- Hémophilie D : Forme hypothétique (SPAET et coll.).

b) Para-hémophilie.

Ce groupe d'affections présente comme désordre commun l'allongement du temps de prothrombine de Quick. L'étude analytique de ce test a permis de différencier les formes suivantes :

- hypoprothrombinémie de Quick
héréditaire (chez le nouveau-né)
acquise (insuffisance hépatique, sprue, dicoumarol)
- déficit en facteur V (pro-accélélerine d'Owren, plasma ac-globuline de Ware et Seegers). Constitutionnel ou acquis.
- déficit en facteur VI (accélélerine d'Owren, serum-ac-globuline de Ware et Seegers).
- déficit en facteur VII (Koller, proconvertine d'Owren).
Dans la forme constitutionnelle, la vitamine K n'a pas l'effet thérapeutique qu'elle présente dans la forme acquise (hépatopathies, dicoumarol).

c) Pseudo-hémophilie.

- fibrinogénopénie ou afibrinogénie
congénitale,
acquise ?

d) Substances anticoagulantes circulantes.

Les troubles de la coagulation s'amendent dès qu'on arrive à neutraliser la substance pathologique ou dès qu'on dilue le plasma.

- héparines et héparinoïdes (Castex et Pawlovsky, Allen, Cravarezza et Stura)
- trypsine ?
- macroglobulines (Waldenstroem)
- anticorps (transfusions)
 - . antithrombine
 - . antiglobulines

e) Divers.

Fibrinolyse, par exemple, en cas de choc.

B.- ERYTHROPATHIES.

Il s'agit de maladies atteignant la lignée érythrocytaire.

I.- Polyglobulies

1) Polyglobulie familiale de Nichamin.-

2) Polyglobulie primaire idiopathique de Vaquez-Osler.-

Augmentation durable du nombre d'érythrocytes et du volume sanguin circulant avec splénomégalie et hyperactivité de tout le système hématopoïétique. Tendance hémorragique et thrombotique.

3) Polyglobulie symptomatique.-

a) par exsiccose.

Apport hydrique insuffisant, déperdition d'eau, oedème pulmonaire, cardiopathies, séjour en altitude, choc.

b) par hypoxie chronique.

Le nouveau-né présente cette condition physiologiquement. Séjour en altitude, pneumopathies et cardiopathies réduisant l'échange gazeux.

c) par dysrégulation neuro-hormonale.

d) par dégénération maligne d'un système sanguin.

Symptôme précoce dans certaines érythroblastoses et leucoses.

4) Erythroblastoses de l'adulte.-

Elévation du nombre d'érythrocytes par hyperactivité médullaire dans le sens néoplasique (myélopathie dysplasique).

a) Erythrémie aiguë de Di Guglielmo.

b) Erythroblastose chronique de Heilmeyer-Schöner.

c) Erythro-leucose.

II.- Anémies

Abaissement du nombre d'érythrocytes dans le sang circulant avec ou sans altération du taux d'hémoglobine.

1) Anémies hémolytiques.-

Destruction exagérée de globules rouges dans l'organisme, à cause d'une déficience congénitale ou acquise. Ictère d'accompagnement par bilirubinémie augmentée.

a) Anémie constitutionnelle.

L'anomalie est ici congénitale et sa transmission héréditaire est connue.

- Ictère (anémie) hémolytique familial de Minkowsky-Chauffard.

Caractérisé par sphérocytose, diminution de la résistance osmotique érythrocytaire, splénomégalie et par de multiples autres symptômes constitutionnels, tels que "crâne en tour" ou "en ballon", protrusio bulbi, micrognathie, hypogénitalisme, infantilisme, nanisme, ulcères trophiques. Transmission dominant. Ostéopathie.

- Anémie ovalocytaire.

Les symptômes sont les mêmes, bien qu'en général, atténués. Transmission dominante. Pas de relation avec le sexe ou la race.

- Anémie ovalocytaire hyperchrome (perniciosoforme) de Fanconi.

La résistance osmotique des globules rouges est ici normale. Cette affection rare s'approche davantage de l'anémie pernicieuse.

- Drépanocytose (sicklémie).

Les érythrocytes présentent une déformation falciforme ou en croissant de lune (surtout après incubation à la chambre humide). Bien que les symptômes cliniques soient les mêmes que dans l'ictère hémolytique simple, la résistance osmotique est normale. On observe d'abord une splénomégalie, plus tard une atrophie du foie, coïncidant en général avec l'amélioration spontanée de la maladie. La transmission est de caractère dominant ; uniquement la race noire est touchée. Ostéopathie.

- Thalassémie (érythrémie familiale chronique méditerranéenne de Cooley)

De transmission gynécophore comme l'hémophilie, cette maladie

revêt deux formes selon que le porteur est homozygote ou hétérozygote. Dans le premier cas, il s'agit de la forme majeure, plus grave, progressante, avec hémolyse, anémie hypochrome, mais taux de fer sérique élevé, para-érythroblastose, splénomégalie. La forme mineure est caractérisée par des érythrocytes sous forme de "target cells". Ostéopathie.

b) Anémie hémolytique symptomatique.

Maladies ressemblant cliniquement à l'ictère hémolytique familial, mais pour lesquelles le facteur constitutionnel peut être exclu et dont l'étiologie est connue.

- exo-toxiques.

La liste des substances pouvant provoquer la maladie est considérable et nous n'en mentionnerons que les plus connues : dérivés du benzol, phénols, résorcine, toluènes, tyrosine, tyramine, trichloréthylène, aniline, érythrol-tétranitrate, anesthésine, cryogénine, bleu de méthylène, sulfamidés, phénacétine, atébrine, saponines, extractum filicis.

- endo-toxiques.

Toxémie urémique, hépatopathique. Brûlures. Leucoses et autres néoplasies.

- infectieuses.

Luës, paludisme chronique, maladie de Besnier-Boeck-Schaumann, tuberculose, mononucléose infectieuse, hépatite infectieuse et autres hépatopathies, fièvre typhoïde, sepsis au colibacille, etc.

- sérologiques.

Apparition d'anticorps incomplets (Loutit), complets (toxicose gravidique, transfusions). Formation d'auto-anticorps (anémie hémolytique hémoglobinurique de Marchiafava, hémoglobinurie par le froid).

c) Anémies hémolytiques rares.

- fébrile aiguë de Lederer.

- macrocytaire de Dyke-Young (achrestique de Wilkinson ?).

2) Anémies hypochromes (ferriprives, etc.)

Nombre d'érythrocytes diminué avec abaissement relativement plus important du taux d'hémoglobine (index colorimétrique en-dessous de l'unité), sur la base soit d'un véritable manque de fer (perte ou insuffisance d'apport), soit d'un trouble du métabolisme ferro-protidique.

a) Anémie par hémorragie chronique.

b) Anémie alimentaire.

c) Anémie par troubles de la résorption (achylie et autres déficiences intestinales, carcinomes, gastrectomie, affections du pancréas, hernie diaphragmatique, infestation par ankylostoma).

d) Chlorose.

e) Anémie gravidique essentielle.

f) Anémie infectieuse.

g) Anémie splénopathique (par hypersplénisme).

h) Anémie néoplasique.

3) Anémies hyperchromes.

Abaissement relativement plus marqué du nombre d'érythrocytes que du taux d'hémoglobine (index colorimétrique au-dessus de l'unité).

a) Anémie pernicieuse "cryptogène" de Biermer-Addison.

b) Anémie pernicieuse symptomatique.

- alimentaire (par exemple, par le lait de chèvre).

- par affections intestinales, telles que gastrectomie, sténoses, anastomoses, hépto- et pancréopathies, sprue.

- au cours de la gravidité.

- par le ténia botriocéphale.

4) Anémies des enfants.

5) Anémie aplasique.

(Erythroblastophtisie, myélopathie aplasique).

Chronique ou aiguë.

6) Anémies ostéosclérotiques. (myélosclérose).-

a) forme infantile d'Albers-Schönberg (Ostéosclérose primaire, Marmorknochenkrankheit, ostéopsathyrosis).

b) forme adulte de Henck-Assmann (ostéosclérose secondaire).

c) Anémie leuco-érythroblastique avec myélosclérose de Vaughan.

C.- LEUCOPATHIES.-

Ce groupe comprend les anomalies des éléments cellulaires de la lignée blanche.

I.- Hyperleucocytose

Augmentation du nombre de cellules blanches dans le sang circulant.

1) Leucocytose symptomatique.-

a) Neutrophilie.

Augmentation du nombre de granulocytes neutrophiles. Se trouve au cours d'hémorragies, lors de la résorption de sang, au cours d'intoxications, lors d'infections bactériennes, par acidose, au cours de certaines carcinomatoses et de cachexies multiples.

b) Eosinophilie.

Habituelle dans la phase de convalescence des maladies infectieuses bactériennes. Relation étroite avec des maladies allergiques ou allergisantes.

c) Lymphocytose.

Réaction post-infectieuse, infections chroniques, viroses.

d) Monocytose.

Phase défensive lors des infections bactériennes.

2) Leucoses.-

Elévation parfois extrêmement importante (mais facultative) du nombre de leucocytes dans le sang et altérations médullaires spécifiques dans le sens d'une myélopathie dysplasique néoplasique.

a) Leucose myéloïde.

- aleucémique (sans anomalies importantes dans le sang, le diagnostic se posant sur la base du médullogramme).
- chronique. Ostéopathie possible.
- aiguë. Forme tumorale (chlorome), crée une ostéopathie.

b) Leucose lymphoïde.

- chronique,
- aiguë ?
- tumeurs lymphoïdes, lympho-sarcomes.

II.- Leucopénies

Diminution pathologique du nombre des leucocytes dans le sang périphérique.

1) Leucopénie symptomatique.-

a) Neutropénie.

Se voit surtout au cours de certaines maladies infectieuses, telles que fièvre typhoïde, brucellose, tuberculose splénique, parfois tuberculose miliaire, grippe, rougeole, rubéole, parotidite épidémique, maladies tropicales avec hypersplénisme.

b) Anéosinophilie.

Est observée au paroxysme d'infections aiguës, lors du choc anaphylactique, après administration d'adrénaline, ACTH, Cortisone.

c) Lymphopénie.

Décrite au cours de la lymphogranulomatose de Hodgkin, de lympho-sarcomes, de tuberculose ganglionnaire, de processus septiques graves, après administration d'uréthane ou de moutarde azotée.

2) Agranulocytose de Schulz.-

Abaissement du nombre de leucocytes allant jusqu'à sa disparition du sang périphérique, par insuffisance médullaire ou destruction périphérique.

a) Agranulocytose infectieuse.

Complication connue au cours de la fièvre typhoïde, de la grippe, de la diphtérie, du paludisme, du Kala-Azar.

b) Agranulocytose toxi-allergique.

Nous ne mentionnerons, comme substances responsables, que le pyramidon, les arsénobenzènes, le bismuth, l'or, le mercure, les barbituriques, les sulfamidés, la thiourée, le pyribenzamine, le chloramphénicol.

c) Agranulocytose splénopathique.

L'influence de la rate et son mode d'action sont le sujet de vives controverses.

D.- RETICULOPATHIES.-

Ce groupe comprend les maladies du tissu réticulo-endothélial.

1) Lympho-réticulose bénigne de Besnier-Boeck-Schaumann.-

Ostéopathie de Jungling.

2) Lymphogranulomatose maligne de Hodgkin.-

Ostéopathie fréquente.

3) Lymphoblastome giganto-folliculaire de Brill-Symmers.-

Ostéopathie possible.

4) Réticulose histiocytaire maligne aiguë de Letterer-Siwe.-

Ostéopathie possible.

5) Dyslipoïdoses génotypiques splénomégaliqes.-

a) Maladie de Gaucher.

Rétention de cérébrosides. Ostéopathie de règle.

b) Maladie de Niemann-Pick.

Rétention de phospho-lipides.

c) Maladie de Hand-Schuller-Christian.

Rétention de stéroïdes. Ostéopathie de règle.

6) Réticulose lipoïdique.-

Ostéopathie de règle.

7) Réticuloses leucémoïdes (souvent aleucémiques).-

a) Leucose à monocytes.

b) Leucose à plasmocytes (apparentée au myélome diffus).

8) Réticuloses tumorales.-

a) Réticulo-sarcome.

Maladie de tous les âges. Ostéopathie de règle.

b) Sarcome d'Ewing.

Se manifeste quasi exclusivement chez les enfants et les adolescents, rarement chez de jeunes adultes. Ostéopathie.

c) Plasmocytome de Kahler (myélome).

Ostéopathie.

E.- PANMYELOPHITISIE.-

Réduction subtotale ou totale des éléments de toutes les lignées hématopoïétiques, par aplasie médullaire.

F.- OSTEOSCLEROSE.-

1.- Ostéoscléroses secondaires

L'ostéopathie est une suite de la maladie du sang. Plusieurs formes sont décrites, dont la distinction entre elles est délicate.

a) Anémie ostéosclérotique (anémie splénique myéloïde de VAQUEZ et AUBERTIN).

b) Ostéosclérose post-leucosique de Heuck.

2.- Ostéoscléroses primaires

L'ostéopathie est ici primaire, provoquant des altérations sanguines importantes.

a) Ostéosclérose génotypique (maladie des os marmoréens d'Albers-Schönberg. Ostéopétrose de Karshner. Myélosclérose de MOZER).

Maladie congénitale et héréditaire des os.

b) Intoxication fluorée chronique.

C H A P I T R E I I

ALTERATIONS OSSEUSES AU COURS D'HEMOPATHIES *

Il nous semble tout à fait remarquable, étant donné les relations topographiques intimes existant entre les organes hématopoïétiques et le squelette, que la majorité des maladies du sang, même lorsqu'elles ont un caractère systématisé et diffus, n'affectent pas les os.

Cependant, l'association de certaines hémopathies avec des altérations osseuses est connue depuis fort longtemps, mais surtout depuis l'emploi des rayons X, qui en ont montré la relative fréquence. Un certain nombre de syndromes ostéohématiques ont pu être isolés et la plupart d'entre eux sont actuellement très bien étudiés.

Nous les mentionnerons dans l'ordre de la classification que nous venons de donner, ne tenant pas toujours compte de l'importance respective des deux éléments constituants et ne préjugant pas de la filiation réelle des troubles.

Remarquons d'abord que le nombre de maladies du sang (dans le sens étroit du terme) s'accompagnant d'altérations osseuses est réellement restreint, n'embrassant que quatre groupes d'affections.

En ce qui concerne le scorbut et l'hémophilie, le trouble de la coagulabilité sanguine occupe le premier plan clinique ; il est aussi nettement la cause pathogénétique de l'os-

*) (BRAULT, CAUSSADE et coll., GUICHARD, LAJOUX, QUENARD, SUSSMANN, FONIO).

téo-arthropathie.

La situation est assez semblable pour le groupe des leucoses "ostéophiles". Mais déjà, le chlorome a une position à part, puisque, le plus souvent, (formes aleucémiques) la primauté clinique revient aux tuméfactions osseuses, tandis que le sang et parfois même la moelle, ne présentent guère de modifications.

Au cours des anémies hémolytiques génotypiques, les anomalies sanguines et osseuses se précisent plus ou moins simultanément. Les dernières nommées sont ou une conséquence directe de l'hyperplasie érythroblastique médullaire, ou l'expression d'une malformation.

Les autres groupes de maladies à évoquer concernent les hémopathies dans le sens large du terme. Il s'agira surtout des réticulopathies, où les troubles osseux sont régulièrement dûs à la prolifération de certains éléments cellulaires du tissu réticulaire. Si dans certaines d'entre elles, la participation squelettique reste cliniquement au deuxième plan (maladies de Besnier-Boeck, de Hodgkin, de Brill-Symmers et de Letterer-Siwe), elle prend, dans d'autres, une grande importance (sarcomes réticulaires).

L'atteinte des os est cliniquement très variable dans la maladie de Kahler.

Enfin, les dyslipoprotéidoses forment un groupe à part, leur anomalie fondamentale étant, selon certains auteurs, un trouble du métabolisme des lipides plutôt que du tissu réticulaire, opinion d'ailleurs controversée.

Le groupe des ostéoscléroses démontre clairement qu'une ostéopathie peut être, parfois, la conséquence de perturbations médullo-sanguines et, d'autres fois, une maladie primaire, sui generis, entraînant des complications myélo-hémopathiques.

Nous décrirons successivement :

- I.- Le scorbut et la maladie de Möller-Barlow.
- II.- Le groupe des hémophilies.
- III.- Le groupe des anémies hémolytiques génotypiques.
- IV.- Les leucoses et le chlorome.
- V.- La réticulose bénigne de Besnier-Boeck-Schaumann.
- VI.- La lymphogranulomatose maligne de Hodgkin.
- VII.- Le lymphoblastome giganto-folliculaire de Brill-Symmers.
- VIII.- La réticulose histiocytaire maligne aiguë de Letterer-Siwe.
- IX.- Le groupe des dyslipoidoses et la réticulose lipoïdique.
- X.- Les sarcomes réticulaires.
- XI.- Le plasmocytome de Kahler.
- XII.- Les ostéoscléroses.

I.- Le scorbut

La description du scorbut de l'adulte se trouve dans les textes les plus anciens ; il fut particulièrement craint par les équipages des navires au long cours.

Le scorbut de l'enfant a été décrit par MOLLER en 1859, identifié par BARLOW en 1883, et provoqué chez l'animal par HART & LESSING en 1913.

Le trouble pathognomonique en est la fragilité des parois vasculaires par carence en vitamine C.

La maladie est caractérisée, chez l'adulte comme chez l'enfant, par l'apparition de fines pétéchie périculicaires qui peuvent toutefois, dans certains cas, atteindre la taille d'une pièce de monnaie. La localisation de prédilection, chez l'adulte, se trouve au niveau des parties inférieures des

jambes (chevilles), mais les altérations cutanées peuvent aussi apparaître à n'importe quel autre niveau, à l'exception pourtant du visage et du cuir chevelu. Chez l'enfant, en revanche, la localisation la plus fréquente se présente au visage.

La stomatite et la gingivite hypertrophique scorbutiques sont classiques, aggravées par l'infection secondaire et gravées d'hémorragies au moindre toucher.

Des saignements plus massifs peuvent se produire également au niveau des muscles, des organes creux et des séreuses. Chez l'enfant, l'hématurie est connue.

Une anémie hyperchrome fait partie du tableau, ainsi qu'une élévation thermique.

Les altérations osseuses, chez l'adulte, ne sont pas particulièrement fréquentes. Il s'agit d'effusions sous-périostées ou encore d'hémorragies intra-articulaires. Ces dernières, à l'encontre de celles des hémophiles, n'entraînent pas de séquelles durables.

Chez l'enfant, de par la particularité des conditions de croissance, les hémorragies au niveau des os ne sont pas seulement caractéristiques de la maladie, mais aussi plus graves. Elles ont lieu surtout au niveau de la zone d'ossification des épiphyses des os longs (genou) et s'accompagnent d'une tuméfaction des parties molles et de douleurs vives provoquant l'immobilisation antalgique et des pseudo-paralysies. D'autres localisations, soit à la ceinture scapulaire, soit aux os iliaques, aux vertèbres, aux côtes, aux os de la face ou à la voûte crânienne, ne sont pas rares. L'épanchement rétro-orbitaire peut entraîner l'exophtalmie.

L'hémorragie au niveau de la zone d'ossification amène la destruction des vaisseaux du cartilage calcifié ; il s'ensuivra une déficience de résorption à ce niveau et une réduction d'apport de substance osseuse, c'est-à-dire l'inhibition de l'ossification enchondrale et périenchondrale. Enfin, se développeront une ostéoporose réelle et une fibrose de la moelle.

On peut observer des fractures spontanées transversales au niveau de la jonction diaphyso-épiphysaire des os longs, ressemblant à l'épiphyséolyse. Les fractures au niveau chondro-costal peuvent provoquer des épaississements et un enfoncement du sternum comme dans le rachitisme.

Des troubles de croissance sont relevés.

La radiologie ne met pas toujours en évidence les hématomes sous-périostés récents. Plus tard, on observe une ombre nuageuse limitée par un trait opaque (périoste décollé). L'ostéoporose se révèle par l'amincissement de la corticale, une trame spongieuse plus fine et plus lâche. Dans les cas graves, une transparence "de verre" est observée. Au niveau des métaphyses apparaît la bande transparente classique (zone claire de Lehndorff ou ligne scorbutique de Pelkan).

En revanche, la couche de cartilage calcifié forme une ligne épaissie et radio-opaque.

Les extrémités des côtes sont élargies en "bouchon de champagne" et coiffées d'une zone claire, entourée d'un liseré opaque.

Les noyaux épiphysaires ostéoporotiques cernés d'un trait bien marqué, prennent l'aspect de "bulles de savon cerclées" (signe de Weinberger).

Les fractures apparaissent comme un décollement épiphysaire, sans déplacement.

Le diagnostic différentiel doit inclure l'ostéochondrite syphilitique et le rachitisme.

La thérapeutique aux vitamines C et P (facteur citro-vorus, Rutine) agit en peu de jours de façon remarquable.

II.- Les hémophilies *)

Ce groupe de maladies de la coagulabilité sanguine a fait l'objet d'études extrêmement approfondies et fécondes et soulève un nombre particulièrement élevé de problèmes. Nous laisserons délibérément de côté la plupart d'entre eux.

La déficience de la coagulabilité concerne la première phase de la coagulation. Normalement, après l'agglutination des thrombocytes, le facteur plaquettaire 3 (thromboplastinogénase)

*) BUHLER ; CAFFEY et SCHLESINGER ; CHEVALLIER ; FONIO ; FREUND ; GHORMLEY et CLEGG ; GIRAUD et coll. ; LAMY ; LANCE ; LANDOLT ; PETERSEN ; REBOUL et coll. ; REINICKE ; SCHEUER ; SOLIS-COHEN ; WINSTON.

est libéré et agit sur le facteur VIII (thromboplastinogène de Quick, globuline antihémophile de Patek, contenu dans la fraction globulinique I de Cohn), sur le facteur IX de Koller (Christmas factor de Biggs, contenu dans la fraction plasmatique VI), ainsi que sur le facteur X de Koller. Il en résulte la formation de thromboplastine qui, elle-même, transforme la prothrombine en thrombine, substance activante par excellence, déclenchant une véritable action en chaîne (SOULIER).

Le trouble pathogénétique dans les hémophilies est l'absence d'un des facteurs décrits ayant pour conséquence la non-formation de thrombine ; la prothrombine restera inutilisée.

En réalité, l'anomalie n'est jamais totale et il se fait une certaine coagulation, mais retardée, fractionnée, incomplète. Bien des formes intermédiaires sont connues (formes latentes, formes frustes).

Les tests biologiques révèlent les particularités suivantes :

Les temps de coagulation, de recalcification et de résistance à l'héparine in vitro sont prolongés. Le résultat pathologique lors du test de la consommation de la prothrombine (temps raccourci à cause de la consommation réduite) a longtemps été considéré comme pathognomonique. Actuellement, on sait que d'autres altérations de la coagulabilité, telles que la thrombopénie et la thrombopathie constitutionnelle héréditaire de Jürgens et Willebrand, peuvent présenter la même anomalie ; d'autre part, les hémophilies dites latentes peuvent s'accompagner d'un tel test négatif (LARRIEU).

FONIO a constaté, à l'examen fonctionnel, une résistance augmentée des thrombocytes. La rétraction du caillot au rétractomètre est anormale et du type de la coagulation plasmatique.

HEILMEYER émet l'opinion qu'il doit souvent exister un facteur vasculaire, difficile à saisir (HECHT, PAVLOWSKY).

La découverte des différentes formes de l'hémophilie s'est faite grâce à des méthodes d'analyse raffinées (test de BIGGS et DOUGLAS) et par l'isolement des facteurs en jeu.

L'hémophilie A et B ne peuvent être distinguées ni cliniquement ni génétiquement, bien que la dernière apparaisse sous une forme généralement atténuée. Dans les deux cas, il s'agit d'une tare familiale et héréditaire par transmission gynécophore selon le caractère récessif.

La forme A est due à la carence congénitale du facteur VIII (contenu dans le sérum). L'absence du facteur IX (contenu dans le plasma) conditionne la forme B.

L'hémophilie C (forme sporadique de ROSENTHAL) est liée au déficit en facteur X. C'est également une tare héréditaire, mais la transmission se fait selon le caractère dominant ; elle n'est pas liée au sexe. Les formes latentes ou frustes sont les plus fréquentes.

Toutes ces formes peuvent être aggravées considérablement par l'apparition d'une substance anticoagulante circulante, de nature probablement immunologique (LAWRENCE et JOHNSON).

Cliniquement, l'hémophilie se manifeste en général précocement, parfois déjà lors de la section du cordon ombilical. La particularité des hémorragies réside dans leur gravité qui n'est pas en concordance avec les traumatismes minimes qui les déclenchent. Ces incidents concernent aussi bien les muqueuses, la musculature, les séreuses et les organes creux que les articulations.

L'hémorragie, difficile à maîtriser, mène à la formation d'un caillot très anormal, qui ne se rétracte pas et n'assure l'hémostase qu'incomplètement ("ligature physiologique" déficiente) ou pour une durée limitée.

Le traitement doit s'adapter au type de l'hémorragie. On propose, localement, l'application de tissu musculaire, de pansements compressifs imbibés de sang ou de plasma frais (dans le plasma vieilli, la rétractozyme a disparu, en revanche, on constate la présence de métathrombine), de préparations de thromboplastine et de thrombine. FONIO loue l'effet du lait maternel, proposé par Solé. L'emploi d'une éponge de gélatine ou de fibrine s'impose.

Au niveau des organes creux, l'administration d'un mélange thromboplastine-thrombine est recommandé. Pour les hémorragies au niveau des muscles ou des articulations, la première mesure à prendre est l'immobilisation. FONIO propose 12 à 15 séances d'ondes courtes de 5-20 minutes chacune. Il a vu parmi ses nombreux hémophiles une amélioration considérable de la rétraction du caillot et une rapide résorption de l'épanchement. Toute évacuation est à proscrire, si ce n'est pas absolument inévitable.

Nous disposons, en outre, de la transfusion de sang frais avec ou sans anticoagulants et surtout, du plasma frais traité par centrifugation à basse température (riche en thrombocytes

et en prothrombine ; absence d'érythrocytes qui gênent la rétraction du caillot).

La thérapeutique adjuvante de vitamines C et P est jugée utile par certains auteurs.

Les complications ostéo-articulaires sont caractéristiques pour l'hémophilie. L'hémarthrose est, en effet, assez courante puisque FONIO la trouve dans le 76 % de ses hémophiles. La fréquence des articulations lésées va décroissant selon l'ordre d'énumération ci-dessous :

Genoux, coudes, chevilles, articulations coxo-fémorales, poignets, articulations huméro-scapulaires, digitales, temporo-maxillaires, colonne vertébrale. Plusieurs articulations peuvent être touchées.

La description classique de KOENIG, en 1892, indiquant trois phases d'évolution, est toujours valable.

1. Phase de l'épanchement articulaire.

Le diagnostic se base sur les signes cliniques de l'épanchement articulaire. La haute pression intra-articulaire provoque une altération des vaisseaux et une prolifération de tissu conjonctif riche en capillaires, prédisposant aux récides. De petites hémorragies secondaires ont lieu au niveau de la synovie, dans la moelle osseuse épiphysaire et sous le périoste.

2. Phase panarthritique.

La zone ostéolytique est déplacée en direction de la moelle, accentuant la proéminence de la zone marginale de l'articulation. On observe des usures, des érosions, de la fragmentation osseuse. La synovie est épaissie et présente des dépôts d'hémosidérine. Les condyles s'élargissent. Le cartilage disparaît, la fente articulaire diminue peu à peu et les surfaces osseuses entrent en contact. La mobilité est limitée et la musculature s'atrophie.

3. Phase de la régression.

Ce stade est caractérisé par une tendance à la réparation désordonnée des lésions. La limitation progressive de la mobilité mène à l'ankylose fibreuse, rarement osseuse. Assez fréquemment, on observe la formation de kystes dans la région épi- et diaphysaire. Ceux-ci contiennent une masse granuleuse, jaune-rougeâtre ; il s'agit apparemment de séquestres d'une petite hémorragie. Ce kyste peut s'ouvrir dans l'espace articulaire et forme alors une image "en arcade".

Radiologiquement, on note presque toujours une exagération de l'opacité péri-articulaire, provenant de l'hémosidérine retenue dans la synovie, la capsule articulaire et les parties molles.

Les surfaces articulaires montrent une interruption de leur continuité, des rugosités, des spicules. Par la suite, on assiste à la diminution progressive de la fente articulaire. Les diaphyses s'aplatissent souvent précocement, formant des voussures et des becs marginaux pseudo-ostéophytes, expression de la lésion osseuse sous-jacente. L'élargissement des fosses articulaires (genou, coude) peut aussi être observé, présentant une image "en arcade".

Les kystes osseux sont ronds ou ovales, à bords plus ou moins nets, en général limités par une ligne foncée (hémosidérine).

Dans certains cas, il existe une ostéoporose diffuse des régions péri-articulaires et surtout des malléoles.

III.- Anémies hémolytiques génotypiques *)

1.- L'anémie hémolytique familiale de Minkowski-Chauffard.-

Cette maladie a été décrite pour la première fois en 1898 par Hayem. La transmission héréditaire se fait selon le caractère mendélien dominant. On connaît des formes frustes. La maladie se manifeste en général chez le sujet jeune (8 à 12 ans), par l'ictère, l'anémie et la splénomégalie.

Cliniquement, on constate une coloration citron pâle des téguments et la présence d'urobilinurie, alors que les selles sont normales. La réaction de la bilirubine indirecte dans le sérum (Hymans van den Bergh) est positive.

On trouve une splénomégalie modérée, la consistance de la rate étant ferme et indolore, quelques adénopathies et une hépatomégalie peu importantes.

L'anémie est iso- ou hyperchrome ; on comptera environ 25 % de microcytes sphériques (5,5 - 6,5 μ , au lieu de 7,7), de volume pourtant normal. Leur résistance osmotique est diminuée (début de l'hémolyse à 6-8 o/oo au lieu de 4,6 o/oo, puis courbe allongée). Il existe une réticulose de 15-30 %.

*) ACUNA ; CAFFEY ; DEBRE et coll. ; DE SEZE.

Au niveau de la moelle, nous trouvons une réaction érythroblastique intense (60-100 % au lieu de 15-20 %).

L'association à d'autres anomalies est relativement fréquente : microphthalmie, hétérochromie de l'iris, difformité du pavillon de l'oreille, otosclérose, langue scrotale, maladie de Friedreich.

Au cours de la maladie, on observe des crises hémolytiques fébriles, parfois des crises vésiculaires par calculeuse (bilirubinate de chaux).

Parmi les altérations osseuses, on compte des malformations de la mâchoire, des doigts (poly- ou brachydactylie) et du crâne (50 %). Il s'agit d'un "crâne en tour" caractérisé par un front exagérément haut, de l'hyperthélorisme et de l'exophthalmie.

La radiographie montre, comme dans la maladie de Cooley, une épaisseur insolite de la voûte, parfois un aspect dit "en poils de brosse", une synostose prématurée et des os malaires saillants. Toutes ces déformations sont pourtant moins prononcées que dans la thalassémie. Les relations pathogénétiques de cause à effet entre, d'une part, la prolifération et l'irrigation exagérée de la moelle et, d'autre part, les désordres osseux, font l'objet de controverses.

Comme thérapeutique, on propose la splénectomie, lorsque le facteur d'hypersplénisme est important.

2.- La drépanocytose (sicklémie).-

Cette maladie, également génotypique, ne touche que les membres de la race noire (6-7 % des noirs de l'Amérique du Nord). Elle a été décrite en 1910 par HERRICK. La transmission héréditaire se fait selon le caractère dominant.

Il existe une forme latente dont la seule anomalie est la présence d'hématies falciformes.

Cliniquement, la forme manifeste débute insidieusement par l'asthénie, les céphalées, une fièvre irrégulière, des troubles digestifs et des arthralgies. Puis s'installe un syndrome ictéro-anémique. L'hyperbilirubinémie est modérée. L'anémie est souvent importante, hypochrome, accompagnée d'anisocytose, de poikilocytose, de polychromatophilie et de réticulocytose. On trouve un pourcentage variable d'hématies falciformes typiques, surtout après incubation artificielle en chambre humide, ainsi que

des normoblastes en nombre modéré. La résistance osmotique des érythrocytes est légèrement augmentée. La présence d'une leucocytose est de règle.

Le myélogramme révèle une érythroblastose exagérée, parfois une hyperplasie myélocytaire.

La rate est de taille très variable. Le spléno-gramme montre des hématies falciformes typiques et une réaction histiocytaire considérable.

L'évolution est lente mais continue dans les premières décennies. Le pronostic est d'autant plus sérieux que le sujet atteint est jeune. Le risque diminue avec l'âge et, une fois la trentaine passée, la guérison spontanée est de règle, allant de pair avec la réduction par atrophie de la splénomégalie ("auto-splénectomie").

Les complications osseuses sont plus ou moins du même type que celles des autres anémies hémolytiques génotypiques. La drépanocytose peut être située, en ce qui concerne la fréquence et la gravité des lésions osseuses, entre la maladie de Minkowski-Chauffard et la maladie de Cooley.

Le facies est mongoloïde par les déformations osseuses que nous rencontrons au cours des autres anémies hémolytiques. Le diploé est élargi. Des striations radiaires effacent la table externe. Les os longs présentent des plages d'ostéopore, puis d'ostéosclérose (MACHT et ROMAN). La corticale est épaissie et le canal médullaire rétréci.

Chez l'adulte (LEGAUT et BALE), on trouve : a) déminéralisation généralisée ; b) difformité biconcave des corps vertébraux ; c) épaississement de la corticale des os longs ; d) infarctus osseux localisés semblables à ceux de la maladie du caisson. Pour DIGGS et coll., les lésions osseuses résulteraient de l'action opposée de deux facteurs : l'expansion de la moelle qui altère l'os et le remplacement de celle-ci par du tissu osseux.

3.- La thalassémie ou érythrémie familiale méditerranéenne de Cooley *).

L'entité de cette maladie familiale fut découverte en 1925 par Cooley aux Etats-Unis d'Amérique parmi des enfants

*) NAITANER ; PIZON - WHIPPLE & BRADFORD.

de parents émigrés des bords de la Méditerranée. La transmission se fait selon le caractère dominant.

On distingue la thalassémie majeure (porteur homozygote) et la forme mineure (porteur hétérozygote), maladie incomplète et plus bénigne.

Cliniquement, le syndrome majeur se compose d'anémie érythroblastique, de splénomégalie et d'anomalies osseuses.

Le début en est insidieux ; des modifications squelettiques se remarquent vers la deuxième année de la vie et conjointement apparaissent l'apathie, la pâleur de la peau contrastant avec une pigmentation brune de la région des yeux, du front et au dos des mains, ainsi que des troubles digestifs vagues.

On constate une splénomégalie moyenne, parfois considérable ; la rate est mobile et indolore. Une hépatomégalie modérée s'y ajoute.

L'hémogramme révèle une anémie normo- ou hypochrome, avec 2 à 3 millions d'érythrocytes, une para-érythroblastose de 1000 par mm³ (qui est ici, à l'encontre des autres anémies hémolytiques, un symptôme durable), une forte poïkilocytose (courbe de Price-Jones très large) et une réticulose variable. Le volume érythrocytaire est diminué.

Le syndrome hémolytique est typique, mais modéré. Fait classique et quelque peu paradoxal : la résistance osmotique des globules rouges est augmentée. On trouve le fer sérique élevé (FANCONI), le taux de transferrine plasmatique abaissé.

La moelle montre une hyperplasie extraordinaire en normoblastes jeunes (PINCHERLE et coll.). Le splénogramme est assez semblable au myélogramme.

L'aspect caractéristique de ces jeunes malades est provoqué par les altérations osseuses. Il s'agit de troubles diffus de tout le squelette, mais qui s'accusent surtout au niveau du massif crânio-facial. La tête est volumineuse avec bosses frontales, pariétales et occipitales exagérées, parfois monstrueuses. On rencontre, en outre, des déformations diverses, en général, asymétriques de la face, telles que l'obliquité des axes oculaires, la saillie des pommettes (donnant, avec les yeux bridés, un aspect mongoloïde), l'orientation des narines en avant par affaissement de la racine du nez et un élargissement des os malaires provoquant l'écartement constant des lèvres.

A la radiographie (CARMINOPETROS), les lésions portent surtout sur le crâne dont la silhouette est agrandie dans toutes les dimensions ; de profil, les saillies frontales et pariétales sont séparées par un profond sillon qui donne l'image dite "en dos de chameau". Le diploé est épaissi jusqu'au quadruple de la normale et sa table interne reste seule visible. A la place de l'externe et sous celle-ci, on distingue une fine striation de spicules serrés les uns contre les autres et perpendiculairement au centre spongieux de l'os. C'est l'aspect dit en "poils de brosse", en "dents de peigne" ou en "piquants de hérisson", suivant l'épaisseur des spicules.

Quand la réparation se produit, on constate l'opacification de ces stries, si bien qu'on en arrive à une image d'os épais et dense coiffant le vertex comme un casque. Dans un certain nombre de cas, on note simplement sur les clichés un léger épaississement du diploé, ou un aspect marbré de la voûte.

A l'opposé de ce processus raréfiant de la voûte crânienne, on peut rencontrer au niveau de la base un processus d'hyperostose. De même, au niveau de la face où les os malaires sont hyperossifiés et plus saillants que normalement, contribuant au facies "mongoloïde" des sujets atteints de cette affection.

Les autres os plats sont également parsemés de plaques d'ostéoporose, en général à limites floues, de structure micro-aréolaire ou réticulaire suivant l'importance de la décalcification (trabéculatation "en éventail" au niveau du bassin). Les côtes sont d'une porosité inaccoutumée, avec élargissement en spatule de leurs extrémités.

Les os courts (surtout les vertèbres) révèlent de l'ostéoporose allant jusqu'à des images pseudokystiques.

Les os longs présentent des modifications importantes, précoces et constantes de même nature : élargissement du canal médullaire, amincissement de la corticale et élargissement des métaphyses à la structure poreuse et avec lacunes aréolaires ou réseaux à mailles plus ou moins larges.

Toutes ces lésions aboutissent tardivement à de l'ostéosclérose.

La pathogénie des lésions osseuses n'est pas élucidée avec certitude. S'agit-il d'un défaut congénital commun, touchant simultanément les systèmes hématiques et osseux, ou l'ostéoporose est-elle secondaire à l'hyperplasie médullaire.

L'évolution est lente, mais toujours irrémédiable. La splénectomie peut parfois retarder l'évolution fatale. La radiothérapie est inefficace.

La thalassémie mineure se révèle par un syndrome ictéro-anémique chronique, en général modéré. L'érythroblastose périphérique est absente.

Les anomalies osseuses font défaut ou ne sont qu'ébauchées (mise à part la forme rare de RIETTI-GREPPI-MICHELI) ; il ne persiste en général de la forme majeure que les pommettes saillantes et le nez large et concave.

IV.- Les leucoses ; le chlorome

1.- Altérations osseuses au cours des leucoses.-

Les ostéopathies au cours des leucopathies affectent une fréquence variable (CRAVER et COPELAND).

Au cours des leucémies myéloïdes de l'adulte, elle atteint 1,2 à 4,5 %, et 3 à 18 % lors de leucémies lymphoïdes. Chez l'enfant, elle est plus élevée et va de 33 % pour MARQUEZY et coll., et 50 % pour SILVERMAN, à plus de 70 % (BATY et VOGT) ou de 75 % (LANDOLT).

a) Leucoses aiguës.

Les ostéopathies se remarquent fréquemment chez l'enfant, et surtout dans les formes sub- ou aleucémiques.

Cliniquement, on constate de fréquentes douleurs osseuses, spontanées ou à la palpation. Leur maximum d'intensité se trouve en général dans la région juxta-articulaire. L'endroit de prédilection en est le sternum. Les tuméfactions juxta-articulaires avec tous les signes de l'inflammation (chaleur, douleur, fixation algique, mais coloration rosée) sont souvent observées et doivent être différenciées de l'ostéomyélite et du rhumatisme articulaire aigu. Les fractures spontanées sont plutôt rares (tassement vertébral).

Radiologiquement, il s'agit essentiellement d'images de résorption osseuse diffuse ou disséminée.

Sont atteints principalement les épiphyses, métaphyses, os longs, crâne, vertèbres et bassin (MARQUEZY et BONNETTE).

Dans certains cas, la transparence diffuse, l'amincissement de la corticale et des tramées de l'os spongieux, réalisent l'image de la "pseudo-ostéomalacie".

Les os longs peuvent présenter au niveau des métaphyses des raies claires longitudinales, des zones de transparence exagérée, ovalaires, à limites floues, trouant l'opacité de l'os qui paraît "mité", "vermoulu", "peigné", érosif ou géodique jusqu'à pagétoïde selon la dimension, le nombre et la forme des lésions.

Quelquefois, on rencontre une étroite bande de raréfaction osseuse (SILVERMAN) de densité diminuée, de 2 à 5 mm. d'épaisseur, accolée à la face métaphysaire du cartilage de conjugaison de certains os longs, dus à l'interruption de l'ossification consécutive à l'envahissement leucémique de la zone d'accroissement. Pour LANDOLT, on la découvre dans 60 % des cas de leucémie infantile. Mais elle n'est pas spécifique, puisque on doit la rapprocher de la zone claire de Lehndorff ou ligne scorbutique de Pelken et qu'on retrouve des images semblables lors de l'ostéochondrite syphilitique et dans le rachitisme en guérison.

Le périoste est aussi atteint (BERTOYE) et l'on voit souvent un décollement périostique qui donne une image de double contour osseux. Pour LANDOLT, ce double contour associé à la bande claire transversale juxta-épiphysaire est caractéristique de la leucémie. On peut même rencontrer une périostite ossifiante donnant un aspect "feuilleté" ou "de manchette" (Apitz).

b) Leucoses chroniques.

Les lésions osseuses, bien plus rares qu'au cours des leucoses aiguës, sont de nature identique. Il s'agit toujours du syndrome de résorption osseuse ; toutefois, la forme généralisée, pseudo-ostéomalacique, est au premier plan, la forme isolée étant plus rare.

On observe des douleurs osseuses spontanées ou provoquées (rachis et côtes), des déformations (surtout du bassin), des fractures spontanées (colonne vertébrale).

Radiologiquement, les images sont les mêmes que dans la leucose aiguë, compte tenu du fait de la prépondérance marquée, au cours des leucoses chroniques, de la forme généralisée. Les altérations sont le plus fréquemment visibles au niveau de la colonne vertébrale (vertèbres "de verre", vertèbres "de poisson"), des côtes et du crâne.

Quelques cas rarissimes de leucose myéloïde avec ostéosclérose plus ou moins diffuse ont été rapportés.

c) Le chlorome.

Les leucémies à tumeurs, rares, relevées le plus souvent chez l'enfant, aboutissent fréquemment à des lésions osseuses (ASKANAZY, GRUMBACH et LEVY, OLMER et ABIGNOLI).

Le chlorome est l'association d'un processus leucosique aigu et de tumeurs sous-périostées de coloration verte, constituées de leucoblastes.

Cliniquement, on insiste sur la présence habituelle de trois éléments :

- l'exophtalmie précoce par prolifération leucosique intraorbitaire, entraînant des troubles graves de la vue ;
- les bosses indolores de la voûte crânienne ;
- les tumeurs sternales et costales palpables.

En outre, ces malades impressionnent par leur état général très déficient et un teint blafard. Oedèmes et hémorragies manquent rarement.

Radiologiquement, les tuméfactions sont souvent transparentes. L'association des trois éléments suivants est habituelle :

- la déformation de la voûte crânienne par disjonction des sutures, suite de l'hypertension intra-crânienne ;
- la condensation osseuse : plages opaques, nuageuses, élargissant la table externe de la voûte crânienne, avec réaction périostée en "poils de brosse" comparable à celle connue dans la maladie de Cooley ;
- la décalcification, alternant avec la condensation, de prédilection aux membres où on enregistre une transparence exagérée des segments proximaux et un élargissement des cavités centrales.

V.- La réticulose bénigne de Besnier-Boeck-Schaumann

L'élément fondamental de cette réticulopathie d'étiologie incertaine est le granulome à cellules épithélioïdes, ressemblant beaucoup à celui de la tuberculose. L'identité étiologique des deux affections n'a toutefois pas encore pu être prouvée. Les

localisations les plus fréquentes se trouvent aux ganglions hilaires des poumons et à la peau, mais l'atteinte d'autres organes n'est pas rare, ne citons que le foie, les reins, les yeux, la parotide (syndrome de Heerfordt), le coeur, les méninges, etc.

Cliniquement, la maladie de Besnier-Boeck s'installe souvent de manière insidieuse, sans troubles apparents, et n'est découverte que fortuitement. Elle peut, toutefois, se manifester par une poussée aiguë, avec asthénie, sueurs nocturnes, fièvre et symptômes locaux.

Les examens biologiques révèlent en général une vitesse de sédimentation érythrocytaire fortement accélérée, une augmentation des globulines, une légère leucocytose avec augmentation des cellules neutrophiles non segmentées et monocytose relative. La cutiréaction tuberculinique est habituellement négative. Le diagnostic se fait par l'extirpation d'une adénopathie périphérique, la biopsie de Daniels (excision du tissu graisseux dans la région para-sterno-cléidienne inféro-postérieure, contenant des ganglions microscopiques), la biopsie cutanée ou la ponction-biopsie du foie, de la rate ou du rein. Dans certains cas, l'évolution seule en fournira la clef.

L'évolution est en général bénigne, souvent capricieuse, parfois fatale de par la localisation des lésions ou l'extension de la fibrose.

La thérapeutique dispose d'un groupe de médicaments capables d'arrêter des poussées et même d'améliorer définitivement certains cas. Nous avons nommé la Cortisone et ses dérivés.

Les altérations osseuses ont été décrites par JUNG-LING, PERTHES (ostéite tuberculoïde multiple cystoïde). Dix à 30 % des cas de réticulose bénigne en seraient porteurs.

Sont touchés surtout les os longs des mains et des pieds, mais d'autres localisations ne sont pas rares. La lésion peut se créer insidieusement et de manière indolore ; l'installation rapide, par contre, est accompagnée de douleurs intenses et d'enflure péri-articulaire de couleur rosée, rendant difficile le diagnostic différentiel d'avec une affection rhumatismale, d'autant plus que la réticulose bénigne est parfois accompagnée d'une polyarthrite réelle. Par la suite, on note des déformations "en massue" de certaines phalanges par élargissement des têtes métacarpiennes, à différencier de la spina ventosa tuberculeuse. Les articulations ne sont jamais touchées.

Radiologiquement, la lésion-type est la géode, ronde ou ovale, par ostéolyse, sans densification périphérique ni réaction périostée. On en distingue trois types :

- la grande bulle, pouvant remplir toute l'extrémité d'une phalange élargie et lui donner un aspect de "bulle de savon" ;
- les lacunes pseudo-kystiques de plus petit calibre ;
- les géodes très petites criblant l'os de menues taches claires, lui donnant un aspect "grillagé".

Thérapeutique : de telles altérations osseuses ont été guéries par curetage.

VI.- La lymphogranulomatose maligne de Hodgkin

Hodgkin a décrit cette maladie en 1832. Il s'agit d'une atteinte du tissu réticulo-endothélial des organes lymphopoiétiques. Par multiplication simultanée de tous les éléments mésenchymateux, le granulome typique se forme, contenant entre autres des cellules géantes de Sternberg et souvent des granulocytes éosinophiles. Au cours de l'évolution, des nécroses apparaissent, remplacées ensuite par de la fibrose cicatricielle.

Les hommes sont plus souvent atteints que les femmes (proportion 7 : 3) et la maladie débute le plus fréquemment chez le jeune adulte, par une adénopathie monoganglionnaire très ferme, indolore, sans périadénite. La région cervicale inférieure est la localisation initiale favorite. L'affection peut s'étendre sur tout le groupe de ganglions. Elle évolue par poussées attaquant chaque fois un autre groupe, mais restant toujours plus ou moins asymétrique. Tôt ou tard, des adénopathies médiastinales ou rétro-péritonéales apparaissent, rendant le syndrome plus complexe. Une splénomégalie modérée, ferme et lisse, existe dans le 50 % des cas environ. Le foie est souvent légèrement agrandi. La fièvre est presque toujours présente, d'un caractère tantôt intermittent, tantôt constant, parfois ondulant. Le prurit est souvent un symptôme précoce, ainsi que, dans certains cas, un érythème noueux.

L'hémogramme est caractérisé, après une lymphocytose ou une monocytose initiale, par une leucocytose neutrophile avec, dans les cas classiques, une éosinophilie allant jusqu'à 15 %.

L'évolution, avec des périodes de poussées et de rémissions, est souvent fatale.

La thérapeutique se révèle en général d'une efficacité remarquable sur la poussée aiguë, douteuse quant à l'avenir éloigné. Toutefois, une surveillance acharnée en collaboration avec le malade, et un traitement adéquat à chaque nouvelle alerte, fournissent de beaux résultats. On emploiera la radiothérapie chaque fois qu'une poussée est localisée. Pour les formes généralisées, la moutarde azotée est assez efficace, les autres antimitotiques et la Cortisone ne permettent en général que des rémissions de courte durée.

L'atteinte osseuse est cliniquement manifeste, selon STEINER, dans le 8,8 % des cas. La nécropsie révèle des chiffres bien plus élevés (28 %). Il s'agit de l'envahissement des os par le tissu réticulo-endothélial, proliférant dans le sens néoplasique.

Cette pénétration se produit le plus souvent par le dehors. Au niveau des os à moelle rouge, l'envahissement à départ médullaire peut également être observé. Le caractère des lésions est essentiellement destructif, les altérations secondaires (ostéosclérose, réaction périostée) étant faibles.

La localisation la plus fréquente est le rachis. Les lésions sont en général univertébrales, ne touchant que le corps, épargnant le disque.

La localisation au sternum est moins fréquente, accompagnée en général de douleurs sourdes. Des voussures sont parfois découvertes au niveau du manubrium.

Parmi les autres localisations, mentionnons la ceinture scapulaire, les os longs, le bassin et le crâne.

Radiologiquement, les lésions n'ont rien de caractéristique. Il s'agit d'ostéolyse polymorphe avec ostéosclérose de pourtour et réaction périostée peu importantes. Le contour osseux perd de sa netteté et devient flou. L'image des travées osseuses est remplacée par une ombre diffuse dont la faible transparence rappelle celle des parties molles. Bientôt, cette zone prend un aspect moucheté, alvéolaire. Des images lacunaires peuvent être observées. La réaction de voisinage est nulle ou faible. On décèle parfois un effondrement vertébral faisant penser à la présence d'un carcinome. Ce diagnostic, ainsi que ceux d'ostéite infectieuse, myélome, ostéo-sarcome et maladie de Paget, sont fréquemment envisagés.

VII.- Le lymphoblastome giganto-folliculaire de Brill-Symmers

Cette maladie rare est caractérisée par une hyperplasie giganto-folliculaire des ganglions atteints, ceux-ci se présentant comme des adénopathies précocement pluri-centriques, rarement mono-ganglionnaire. Leur consistance est moins dure que celle du ganglion hodgkinien. L'épanchement pleural est fréquent, les adénopathies abdominales précoces (dans le 79 % des cas). On constate une splénomégalie de degré variable avec plus ou moins d'hypersplénisme (BOUSSER et FROMENT).

Après un délai de cinq ans ou davantage, la maladie, remarquablement radiosensible, se transforme en sarcomatose insensible aux rayons X et l'évolution est fatale en quelques mois (HEILMEYER).

Les altérations osseuses sont en général révélées par des douleurs. Il s'agit d'images de raréfaction ou de condensation, de prédilection au niveau des vertèbres, du sternum, de l'humérus ou du fémur (BERNARD ; DE SEZE).

VIII.- Réticulose histiocyttaire maligne aiguë de Letterer-Siwe

Il s'agit d'une prolifération diffuse de tissu histiocyttaire à prédominance spléno-ganglio-médullaire, sans rupture des limites naturelles, le plus souvent aleucémique. Une anémie plus ou moins prononcée, une leucopénie et une tendance hémorragique sont de règle. L'évolution, aiguë et fébrile, est toujours fatale.

Cette maladie, rarissime, montre certains liens de parenté avec la maladie de Hodgkin, le réticulo-sarcome et la leucose monocyttaire.

A la radiographie, on note en général des zones de destruction lacunaire, attribuées à la prolifération pathologique des cellules réticulaires.

IX.- Les dyslipopidoses

Sous ce nom, nous parlerons brièvement de quatre syndromes dont le lien commun est le dépôt anormal ("thésaurisa-

tion") de lipides dans les cellules réticulo-endothéliales. La pathogénie de ces affections n'est pas élucidée, deux opinions principales s'affrontant : faut-il attribuer la primauté pathogénique à la surcharge lipidique ou à la prolifération réticulo-histiocytaire ? (HEILMEYER).

1.- Maladie de Gaucher.-

La substance surchargeant les cellules réticulo-endothéliales est le phospholipide kérasine. La maladie est familiale et sa transmission se fait selon le caractère récessif. Elle se manifeste chez l'enfant.

Cliniquement, la splénomégalie, d'installation lente, est au premier plan, entraînant un syndrome d'hypersplénisme plus ou moins important. Tardivement, apparaissent une hépatomégalie et une pigmentation cutanée jaune-ocre.

Spléno- et myélogramme révèlent des cellules typiques de Gaucher (BERNARD).

Les altérations osseuses sont peu spécifiques : signes de décalcification généralisée ou localisée, allant parfois de pair avec des douleurs. Les fractures spontanées sont rares. Le lieu d'élection est la diaphyse distale du fémur. La splénectomie peut parfois exagérer les troubles osseux.

Radiologiquement, on constate un élargissement des diaphyses fémorales distales "en bouteille", "en fiole d'Erlenmeyer". La corticale peut être amincie, montrer des érosions. L'os spongieux a un aspect grossièrement réticulé, poreux, parfois vermoulu par microgéodes. Les têtes fémorales présentent parfois de l'ostéonécrose ressemblant à celle de la maladie de Legg-Perthes-Calvé (ARKIN et SCHEIN).

On peut trouver également des lésions d'autres os (bassin, tibias, vertèbres, crâne).

La thérapeutique consiste en une splénectomie dans les cas d'hypersplénisme. L'amélioration est en général de courte durée.

2.- Maladie de Niemann-Pick.-

Cette affection, décrite en 1914 par NIEMANN, se différencie des autres dyslipopidoses par le fait que les altéra-

tions ne concernant pas seulement une, mais plusieurs des lignées de cellules réticulaires. La dégénérescence lipidique se trouve au niveau de nombreux organes. La substance déposée est le phosphatide sphingomyéline (HEILMEYER).

Nous citons cette affection pour mémoire, des altérations typiques du squelette ne faisant pas partie du tableau.

Notons encore que l'idiotie amaurotique de TAY-SACHS est considérée par certains comme une forme localisée de la maladie de Niemann-Pick, au cours de laquelle le système nerveux (dans le sens le plus large du terme) est seul touché.

3.- La granulomatose lipoïdique.-

La maladie est due à une prolifération de cellules histiocytaïres contenant des dépôts de cholestérol (DE SEZE).

a) Maladie de Hand-Schuller-Christian.

Cette affection, très rare, a été décrite par les trois auteurs respectivement en 1893, 1915 et 1919. Il s'agit d'une localisation de la granulomatose lipoïdique au niveau du crâne. Un tissu pathologique se forme entre la dure-mère et la voûte crânienne ou à la face externe qui, érodée, se creuse de lacunes. Celles-ci sont d'une transparence homogène à bords nets, taillées à pic, de forme parfois arrondie ou ovale, le plus souvent irrégulière, "à contours géographiques", de nombre et de taille variables. Des destructions d'autres os sont également signalées. La prolifération dans les espaces rétro-orbitaires provoque l'exophtalmie classique. L'envahissement de la base crânienne entraîne la dysfonction diencéphalo-hypophysaire avec les syndromes suivants : diabète insipide, infantilisme hypophysaire, nanisme, syndrome adiposo-génital, maladie de Simmonds.

L'évolution est lente, en général fatale.

La thérapeutique aux rayons X compte environ 30 % de succès (MOREAU).

b) Autres localisations.

Elles ont été décrites au niveau du foie, de la rate, de la plèvre, et associées à des altérations nerveuses, à la surdité.

c) Granulome éosinophile des os(JAFFE-LICHTENSTEIN).

La composition du granulome, à l'origine faite d'histiocytes, se modifiera assez rapidement par l'apparition d'un grand nombre d'éosinophiles. Par la suite, des dépôts de cholestérol se constitueront, suivis d'une prolifération fibroblastique intense et, enfin, d'un processus d'ossification.

La relation de cause à effet de certains traumatismes a été discutée.

Le granulome, en général solitaire, naît à l'intérieur de l'os et s'accroît en érodant la corticale comme n'importe quelle tumeur bénigne (OTANI et EHRLICH).

Le pronostic est favorable.

La thérapeutique consiste en intervention chirurgicale et rayons X.

X.- Les sarcomes réticulaires

On est actuellement à même de distinguer le sarcome d'Ewing du réticulo-sarcome primaire de l'os.

1.- Sarcome d'Ewing.-

EWING, en 1921, a décrit cette prolifération maligne des cellules réticulaires de la moelle osseuse et, pendant un certain temps, cette néoplasie a été considérée comme le prototype du réticulo-sarcome. Toutefois, au cours des années, la différenciation a été établie (UEHLINGER et coll., etc.).

Le sarcome d'Ewing apparaît presque exclusivement chez les enfants et les adolescents, sans prédilection de sexe. La métastatisation à partir de la tumeur primaire médullaire est particulièrement précoce et la durée de la maladie ne dépasse que rarement un an.

Cliniquement, la tumeur primaire est habituellement signalée par des douleurs et des attitudes antalgiques ; elle est en général palpable et se localise de préférence au niveau des diaphyses proximales du tibia et de l'humérus, ainsi qu'aux segments proximaux et distaux du fémur. Toutefois, les autres os du squelette peuvent aussi être lésés primairement.

Radiologiquement, l'envahissement rapide de l'os crée d'abord l'image d'une ostéolyse intense pouvant faire penser à l'ostéomyélite, d'autant plus qu'il existe souvent un état fébrile. Par la réaction ostéophyttaire sous-périostée, on pourra alors observer la formation d'une mince coque osseuse, rapidement débordée par la tumeur, remplacée par une autre qui sera elle-même à nouveau dépassée, et ainsi de suite. Les images classiques "en sandwich", en "bulbe d'oignon", s'expliquent par ce processus (CAUSSADE et coll.).

La sensibilité aux rayons X est remarquable, mais ne suffit en général pas pour changer le cours de l'évolution.

2.- Le réticulo-sarcome primaire de l'os.-

C'est une maladie de l'âge moyen qui se rencontre presque exclusivement chez l'homme. L'image histologique est moins homogène que celle du sarcome d'Ewing ; les cellules sont polymorphes, plus différenciées et semblent capables d'élaborer quelques fibres. D'après OBERLING, le sarcome réticulaire prendrait son départ de cellules plus différenciées que celui d'Ewing.

Le tableau clinique est sensiblement le même, la localisation étant semblable.

Radiologiquement, on observe que la tendance à l'ostéosclérose est plus précoce et plus importante.

L'évolution est fatale et n'excède guère trois ans.

La sensibilité aux rayons X est moins prononcée que pour le sarcome d'Ewing (HEILMEYER).

XI.- Le plasmocytome (maladie de Kahler)

Watson et McIntyre, en 1848, ont présenté cette maladie qui offre une certaine parenté avec la leucose plasmocytaire. Il s'agit d'une prolifération anarchique des cellules de la série plasmocytaire. C'est une maladie rare, puisque GESCHICKTER et COPELAND ne l'ont trouvée que dans le 0,03 % des carcinomes et CADE et coll. que dans le 3 % des carcinomes osseux.

1.- Forme multiple.-

Elle se manifeste cliniquement par l'amaigrissement, la pâleur, souvent la fièvre. En général, le patient se plaint de douleurs osseuses (colonne, thorax) spontanées et provoquées, qui permettront la découverte des tumeurs de l'os. ULRICH, en 1939, en a trouvé dans 36,7 % des cas, BAYRD et HECK, en 1947, dans 11 % seulement. Côtes, crâne, sternum, clavicule, soit surtout des os à moelle rouge, sont les localisations habituelles. Des fractures spontanées sont observées.

Des signes d'insuffisance rénale (azotémie, cylindrurie), sont habituels (DE SEZE et coll.).

Les examens biologiques révèlent l'hyperprotéïnémie classique avec prédominance pathologique des β - ou γ - globulines, et une vitesse de sédimentation globulaire très accélérée ; une calcémie élevée (dans 44 % des cas, selon Gutmann) qui concerne aussi bien le calcium protidique que diffusible, fait chercher l'hyperparathyroïdie secondaire, accompagnée souvent de calcification des tissus, des reins et d'une calculose rénale.

Le myélogramme et parfois le sang périphérique montrent une plasmocytose importante.

L'image radiologique est conditionnée par les tumeurs multiples de la moelle qui détruisent totalement l'os, en ne respectant qu'une mince coque d'ostéophytose. Il en résulte des zones radio-transparentes multiples, disséminées, rondes ou ovales, où toute structure osseuse a disparu ("à l'emporte-pièce") sans ostéosclérose de pourtour. Il existe en général une décalcification diffuse (CAUSSADE et coll.).

La thérapeutique, rayons X, phosphore radioactif, pentamidine, uréthane, cortisone ou ACTH, n'est guère efficace.

2.- Forme diffuse.-

L'image radiologique présente une radiotransparence diffuse, exagérée, sans lacunes, prédominant à la colonne vertébrale (WEISSENBAACH et LIEVRE).

3.- Forme solitaire.-

Dans la littérature, LUMB a trouvé 18 cas de cette affection peu courante. Elle prend l'aspect radiologique soit d'une

tumeur ostéolytique, soit d'une tumeur bénigne. Le diagnostic se fait par biopsie. La guérison est possible par intervention chirurgicale et rayons X.

XII.- L'ostéosclérose

1.- Ostéosclérose secondaire.-

a) Anémie ostéosclérotique (anémie splénique myéloïde de VAQUEZ et AUBERTIN).

Il s'agit d'une érythroblastose de l'adulte.

Cliniquement, on note une anémie avec hyperplasie érythroblastique, myélocytaire et mégacariocytaire de la rate et du foie (hépato-splénomégalie) (VOGT), suivie tardivement d'une ostéosclérose.

LIEVRE et MALLARME ont rassemblé 75 observations d'ostéosclérose secondaire. Celle-ci diffère de l'ostéopétrose génotypique (Albers-Schönberg) par l'absence de déformations (clubbing, aspect triangulaire du bassin) et en restant cliniquement latente.

L'évolution est lente, mais progressive.

b) Ostéosclérose post-leucosique (myélose ostéosclérosante) de HEUCK.

Complication tardive de certaines leucémies myéloïdes chroniques, ce syndrome se rapproche considérablement de celui décrit sous a). La découverte radiologique des lésions osseuses est très souvent fortuite, les fractures spontanées étant rares. L'apparition tardive de l'ostéosclérose, la diffusion généralisée des lésions leucosiques et l'absence de la notion familiale permettent la différenciation de l'ostéopétrose génotypique.

2.- Ostéosclérose primaire.-

a) Ostéosclérose génotypique (maladie des os marmoréens d'Albers-Schönberg. Myélosclérose de MOZER).

Nous ne mentionnons cette maladie osseuse congénitale héréditaire et rarissime que pour son intérêt pathogénétique puisque, à l'encontre des affections précitées, c'est elle qui entraîne une maladie du sang.

On connaît une forme grave (transmission selon le caractère recessif) et une forme latente (transmission selon le caractère dominant).

Cliniquement, cette affection est habituellement reconnue au cours de la première ou de la deuxième enfance ; l'anémie progressive est révélatrice du mal dans le 30 % des cas ; c'est elle qui, irréductible dans la forme grave, conduira à une issue fatale. Hypochrome, rarement normochrome, avec érythroblastose, elle est due, au moins en partie, à l'empiètement progressif du tissu osseux sur la cavité médullaire.

Les foyers d'hématopoïèse extra-médullaire leucémoïde sont nombreux (hépato-splénomégalie). La ponction sternale est souvent impossible.

L'anomalie essentielle est ici une déficience de la résorption osseuse modelante. L'irrégularité architecturale des travées a pour conséquence une fragilité exagérée de l'os, d'où fréquence et précocité des fractures spontanées (le 50 % des cas). Il s'agit de fractures transversales, se consolidant par un cal volumineux.

Radiologiquement, on est frappé par l'opacité exagérée plus ou moins homogène du squelette, avec disparition de toute structure osseuse. La corticale est considérablement épaissie et le canal médullaire des os longs rétréci au maximum. Les extrémités des os tubulaires sont épaissies et élargies "en massue", "en crosse de golf" (clubbing). On observe des striations transversales. Le crâne est déformé, volumineux, sa voûte épaissie, surtout en arrière, avec hypertrophie des apophyses clinoides postérieures, en forme de massues, rétrécissant la selle turcique. Les trous de la base du crâne sont également rétrécis ; la diminution de la vision par compression du nerf optique, survient dans le 50 % des cas. En revanche, une atteinte des autres nerfs crâniens est beaucoup plus rare. Relevons encore, comme signe distinctif, l'aspect triangulaire du bassin.

C H A P I T R E I I I

PRESENTATION D'UN CAS DE THROMBOPATHIE PSEUDOHÉMO- PHILIQUE AVEC PRESENCE D'UNE SUBSTANCE ANTICOAGULANTE CIRCULANTE ET D'UNE OSTEO-ARTHROPATHIE DE LA CHEVILLE

(Observation de la Clinique Universitaire Médicale de Genève).

Monsieur M.M., âgé de 25 ans, est le descendant d'une très ancienne famille aristocrate originaire du Moyen-Orient. Ses parents sont cousins ; le père souffre d'une maladie de Basedow et la mère présente, outre un état nerveux très déficient, une colite chronique post-dysentérique, des allergies multiples et un carcinome du sein que nous faisons opérer et irradier.

Les renseignements concernant l'ascendance indirecte sont très vagues. On note pourtant qu'un oncle de deuxième ou troisième degré serait décédé d'une hémorragie intarissable et qu'un cousin aurait partagé le même sort à l'âge de quatre mois.

L'anamnèse personnelle de notre malade est chargée :

M.M., âgé d'un mois, subit une pneumopathie inflammatoire importante, à trois ans, la rougeole, et à six ans, une dysenterie hémorragique, la coqueluche, ainsi qu'un accès de paralysie. A l'âge de huit ans, une appendicectomie à froid est pratiquée. Huit mois plus tard, une hépatite fébrile fait son apparition suivie de migraines et de troubles hépato-vésiculaires intermittents et persistant jusqu'à ce jour. Pendant plusieurs années, le malade souffre d'urticaire, d'exanthèmes divers et d'autres réactions allergiques, dont une à la Santonine ; âgé de 14 ans, il fait un choc anaphylactique avec oedème de Quincke à la suite d'une injection de sérum antidiphtérique, jugulés par une injection d'adrénaline. Multiples angines entre 14 et 16 ans.

Les anomalies de la coagulabilité sanguine se manifestent pour la première fois à l'âge de quatre mois : lors de la circoncision, l'hémorragie ne s'arrête que le vingtième jour. A l'âge de trois ans, un épistaxis traumatique ne tarit qu'après des transfusions, le quinzième jour. La dysenterie dont le malade souffre à six ans est hémorragique et la coqueluche est aggravée par des épistaxis de longue durée.

La tendance aux saignements est donc bien connue, lorsque l'appendicectomie s'impose, à l'âge de huit ans. SAUERBRUCH, à Berlin, pose le diagnostic d'hémophilie et pratique l'intervention sous transfusions ; les suites opératoires ne sont compliquées que par une hématurie durant plusieurs jours.

A l'âge de 14 ans, une nouvelle hémorragie est provoquée par une morsure à la langue. Tous les moyens médicaux et paramédicaux (compression locale, muscle d'animal compilé, liquides hypertoniques et caustiques, coagulation, toiles d'araignée, venins de crapaud et de serpent) sont employés en vain, y compris des transfusions. La situation est singulièrement aggravée par l'apparition du choc anaphylactique et de l'oedème de Quincke mentionnés plus haut, à la suite de l'injection de sérum antidiphtérique. L'hémorragie tarit enfin lorsqu'on applique de l'antipyrine in loco.

Quelques années plus tard, l'extraction d'une dent entraîne des difficultés semblables.

A l'âge de 20 et de 23 ans, on note l'apparition spontanée d'un hématome intramusculaire successivement aux cuisses gauche et droite, entraînant une fièvre du type septique et nécessitant l'incision et un traitement à la pénicilline et à la streptomycine. Ce dernier antibiotique provoque d'ailleurs presque immédiatement des malaises et des vertiges et doit être rayé du plan thérapeutique.

M.M. souffrira par la suite, pendant son séjour dans notre ville, d'un incident hémorragique presque identique au niveau des muscles pectoraux et de la loge des muscles fléchisseurs du bras gauche. A ce niveau, la douleur, déjà importante au repos, s'intensifiera lors de mouvements et à la palpation, la peau étant tendue et chaude et les muscles indurés. Nous ne noterons pourtant qu'une température subfébrile. Cet état durera deux semaines, puis apparaîtront d'importantes suffusions bleuâtres au niveau du creux cubital. A noter également des suintements hémorragiques gingivaux durant plusieurs jours.

Lorsque M.M. consulte pour la première fois, il se plaint, en plus de troubles hépato-vésiculaires, colitiques et

neuro-végétatifs, de douleurs à la cheville gauche persistant, sans traumatisme apparent, depuis quelques mois et se manifestant par intermittence, au repos, mais surtout à la marche. Il se souvient d'avoir remarqué des symptômes assez semblables au poignet droit quelques années auparavant, évoluant par poussées et disparaissant spontanément après une durée d'une année et demie.

L'examen clinique révèle un homme de constitution essentiellement longiligne, avec atrophie et faiblesse musculaires généralisées, flaccidité des ligaments et tendance à l'affaissement des voûtes tarsiennes. L'état de nutrition est insuffisant, le poids n'excédant pas 50,9 kg. pour une taille de 1,75 m. Le teint est pâle, peau et muqueuses ne présentent rien de particulier. Le pouls bat régulièrement, à 84 par minute. La tension artérielle humérale s'élève à 120/85 mm. de mercure. Le cadre colique, spastique, est sensible à la palpation et l'épreuve de Triboulet légèrement pathologique (collage positif, couleur rose) nous font faire un lavement baryté qui révèle un volvulus caecal réductible et un état irrito-exsudatif du colon. Les autres status sont normaux.

Examens de laboratoire.-

La vitesse de sédimentation globulaire est de 7 et 16 mm. après une et deux heures.

Examen morphologique du sang.

Erythrocytes	4.560.000 par mm ³	
Hémoglobine	90 %	
Index colorimétrique	0,98	
Globules blancs	5.300 par mm ³	
neutrophiles non segmentés		10
neutrophiles segmentés		51,5
éosinophiles		2,5
basophiles		0,5
monocytes		7
lymphocytes		28,5

Groupe sanguin : 0 rhésus positif

Réaction de Bordet-Wassermann : négative dans le sang.

Examens chimiques du sang.

Azote total non protéinique	32 mg %
Protides totaux	7,7 g. p.cent.
Glucose veineux	84 mg p.cent.
Cholestérol total	128 mg p.cent.
Icterus index	6

Les épreuves du Takata, du thymol et du formol-gel sont négatives, celle de la céphaline-cholestérol est positive après 24 heures.

Electrophorèse sur papier :

Protéines totales 7,6 g./100 cc.
Répartition des composants protéiniques du sérum :
normale.

Cutiréaction de Mantoux : négative à 3 unités de
tuberculine PPD.

Investigations concernant la fonction hémostatique.-

(résultats de recherches répétées faites par les laboratoires de la Clinique Médicale, du Centre de Transfusion de Genève et du Docteur Della Santa, Genève).

a) Facteur vasculaire.

Signe du lacet (Rumpel-Leede) : douteux
Signe de la ventouse : douteux lors d'un examen,
négatif les autres fois.

b) Thrombocytes.

Nombre de plaquettes (méthodes de Feissly, Cazal):
136.000 - 207.000
aspect normal, parfois légère
anisocytose.
Rétraction du caillot (Hirschboeck): incomplète à
nulle.
Temps de saignement (Duke) : 20 minutes lors d'un
examen. Plus de 2 heures lors
de multiples autres examens.

c) Plasma.

Temps de coagulation (Howell) : 3 minutes (normal)
Temps de prothrombine (Quick) 12-14 sec. (témoin
13-14).
Temps de prothrombine sur plasma dilué (Link-Sha-
piro) : 46 1/2 min. (témoin
35-40).
Consommation de la prothrombine du sérum (Quick,
Favre-Gilly) : 26-35 min.
(normal).
Test de la tolérance à l'héparine in vitro (Sou-
lier) : 14-32 min. (témoin
12-14).

Epreuves du bleu de toluidine (Meneghini) : douteux,
puis positif.
Fibrinogène : 0,19 - 0,25 g.p.cent. (0,25 - 0,45).

d) Thrombélastogramme (Hartert)
Temps de réaction (r) 20-25 mm. (témoin 18)
Temps de coagulation (k) 8-10 mm. (" 7)
Elasticité maxima (Em) 70-90 (" 130)

Un traitement vitaminé ne change rien à la coagulabilité sanguine, alors que l'injection d'une thromboplastine tissulaire (Tachostyptan) raccourcit temporairement le temps de saignement.

Status de la cheville gauche.-

La douleur spontanée est localisée au niveau antéromédial de la malléole externe gauche. On n'observe aucune enflure ni rougeur, et la cheville ne présente pas d'élévation thermique cutanée. La mobilité est légèrement limitée par la douleur et la palpation un peu douloureuse.

Les radiographies (Fig. 1) montrent, de face, au niveau du condyle tibial latéral, une lésion du type ostéolytique, ronde, de 6 mm. de diamètre, de pourtour irrégulier et sans réaction ostéosclérotique. La même zone de destruction se retrouve, sur le cliché de profil, au niveau de la face antéro-inférieure du condyle, à la limite ostéo-cartilagineuse. En outre, la structure trabéculaire de la malléole externe frappe par son irrégularité. L'image de la cheville droite est normale.



Fig. 1.-

Premiers clichés de la cheville gauche.

Lésion antéro-latérale de la région articulaire du tibia.

Traitement et évolution.--

Nous faisons pratiquer, au niveau de la cheville gauche, un traitement physiothérapique prudent (bains de boue, massage). Les troubles subjectifs disparaissent lentement, puis réapparaissent par intermittence.

Nous revoyons le malade trois mois plus tard. Les douleurs sont les mêmes, se manifestant surtout à la marche. Le status local est inchangé, si ce n'est que la limitation des mouvements de la cheville est un peu plus prononcée. Nous notons l'absence de signes inflammatoires.

La radiographie (fig. 2) révèle, de face, une légère extension de la zone d'ostéolyse, qui montre maintenant une forme ovale et des bords nets avec légère accentuation du pourtour. De profil, le bord de la lésion est moins irrégulier ; il existe un pseudo-ostéophyte marginal. La zone sous-cartilagineuse a un aspect feuilleté. A noter encore l'apparition d'une image lacunaire ronde au centre de la malléole externe, avec réaction ostéosclérotique nette.

Les troubles restent alors stationnaires et une tomographie quatre mois plus tard (soit sept mois après les premiers clichés) donne les résultats suivants :

Augmentation nette, diffuse, de la transparence des os du pied et de la cheville gauche. La fente articulaire s'est amincie. De face, l'image lacunaire de la zone articulaire latéro-antérieure du tibia s'est un peu effacée ; sur la couche 10 cm., on remarque un dessin "en arcade" de la ligne articulaire supérieure. Quelques taches suspectes d'ostéolyse apparaissent dans la zone articulaire de l'astragale. De profil, l'ancienne lésion est également moins apparente ainsi que le pseudo-ostéophyte marginal. On distingue deux nouvelles images lacunaires floues, situées dans les régions marginales moyenne et postérieure. Une bande d'ostéosclérose peu homogène s'est développée dans la région épiphysaire. La géode de la malléole externe n'est que faiblement visible.

Le tableau clinique et les divers tests biologiques n'ayant pas changé, on envisage l'opportunité d'une biopsie osseuse pour élucider le problème. Nous l'écartons finalement, le malade ayant présenté, entre temps, les incidents hémorragiques décrits plus haut. Un traitement à ondes courtes entraîne tout d'abord une aggravation subjective nette, suivie trois semaines plus tard d'une amélioration appréciable. M.M., par la suite, commet l'imprudence de faire des excès de marche et les troubles re-

prennent. La mobilité articulaire a considérablement diminué.

Une dernière radiographie, treize mois après les premiers clichés, montre un rétrécissement encore plus marqué de la fente articulaire et une extension de l'ostéolyse sous-articulaire (astragale). Le pseudo-ostéophyte marginal a pris la forme d'un "bec de perroquet". Opacité diffuse et modérée de toute la région articulaire (capsule) (Fig. 3).

Le malade retourne alors dans son pays, après avoir commencé une thérapeutique à la prednisone devant être poursuivie chez lui.



Fig. 2.-

Radiographie de la cheville, trois mois plus tard.

De face : géode du tibia (incidence différente) ; géode malléolaire.

De profil : lésion antéro-latérale et double contour de la ligne articulaire supérieure.



Fig. 3.-

Clichés faits 13 mois après les premiers.

De face : ostéolyse et ostéosclérose sus-et sous-articulaires.

De profil : (pseudo-)ostéophyte. Opacité diffuse (capsule).

C H A P I T R E I V

DISCUSSION DU CAS

Dès les premiers mois, la vie de M.M. est mise en danger par des hémorragies sévères à la suite de traumatismes infimes. A priori, il semble évident que nous nous trouvons en présence d'une hémophilie génotypique classique, d'autant plus que le malade signale deux membres de sa famille atteints du même mal.

Or, les examens biologiques ne confirment pas cette hypothèse et rendent la situation singulièrement complexe.

Le temps de coagulation se révèle normal. A la lumière de recherches récentes, ce fait ne nous autorise pas eo ipso à écarter définitivement le diagnostic d'hémophilie. En effet, une technique incorrecte de la prise de sang peut, en mobilisant de la thromboplastine tissulaire, provoquer un "faux résultat normal". D'autre part, les formes frustes de l'hémophilie présentent parfois un temps de coagulation physiologique (LARRIEU, SOULIER). Nous avons éliminé la première source d'erreur en surveillant les prises de sang qui furent pratiquées sans l'emploi d'un garrot et en répétant les examens.

Le test de consommation de la prothrombine, toujours pathologique ou au moins subnormal au cours des hémophilies, donne ici un résultat entièrement normal.

Ceci nous permet d'infirmar le diagnostic d'une hémophilie même fruste ou latente.

Les troubles de la formation de thrombine sont également à éliminer, les temps de prothrombine simple et diluée étant physiologiques.

Le temps de saignement constitue l'épreuve la plus perturbée de toutes, puisqu'il est allongé constamment au-delà d'une ou deux heures. Ce résultat nous fait envisager deux anomalies possibles : déficience du facteur vasculaire ou du facteur plaquettaire.

Les tests négatifs du lacet (Rumpel-Leede) et de la ventouse permettent d'écarter une participation importante de la paroi vasculaire à la pathogénèse de cette diathèse hémorragique. Le scorbut s'exclut aisément, car un traitement à la vitamine C ne provoque pas le moindre changement du tableau biologique.

Le nombre des thrombocytes est normal ; il ne s'agit donc pas d'une thrombopénie. Les plaquettes ne présentent pas d'anomalies morphologiques, comme on pourrait les trouver dans la thrombasthénie héréditaire de Glanzmann-Naegeli.

Toutefois, on est assez tenté de penser à une déficience qualitative des thrombocytes, d'autant plus que le thrombélastrogramme présente la formule décrite dans ces affections (r et k plus ou moins allongés, Em fortement abaissé). Il y a, en effet, une maladie qui présente tous ces troubles biologiques et qui, en plus, crée exactement le tableau clinique hémophiloidé de notre patient : la thrombopathie constitutionnelle de Willebrand et Jürgens.

Trois faits cependant ne concordent pas entièrement avec cette suggestion : au cours de la maladie mentionnée, la contraction du caillot sanguin est en général normale. Or, dans notre cas, elle est incomplète ou nulle. - La transmission de la thrombopathie constitutionnelle se fait selon le caractère dominant. On devrait donc trouver davantage de diathèses hémorragiques dans la famille de M.M. que celles qu'il mentionne. Une puissance de pénétration faible pourrait en être l'explication. - Enfin, la maladie se rencontrerait le plus souvent chez les femmes.

Mais notre cas présente encore une autre anomalie : Le test de Meneghini est positif ou douteux, et le test de la tolérance à l'héparine in vitro allongé. Le premier indique la présence dans le sang de certaines substances anticoagulantes, les héparinoïdes, et le comportement du second accentue la valeur de ce résultat. Nous considérons cette particularité comme une complication surajoutée.

En conclusion, notre diagnostic sera : une thrombopathie constitutionnelle, ressemblant au type décrit par Willebrand et Jürgens, compliquée par la présence en excès de substances anticoagulantes dans le sang circulant. Pour des raisons indépendantes de notre volonté, il ne nous a pas été possible d'approfondir ce diagnostic.

Quant à l'ostéo-arthropathie, il s'agit d'une lésion se manifestant par des douleurs, sans qu'il y ait eu de traumatisme, sans symptômes d'épanchement articulaire ni signes inflammatoires locaux ou biologiques. L'évolution en est très lente.

Le tableau radiologique est caractérisé par l'apparition de petites géodes péri-articulaires d'abord mal délimitées, multiples, entre autres malléolaires, la présence précoce d'un (pseudo)-ostéophyte marginal, le peu d'ostéosclérose et le manque de réaction périostée. L'évolution est torpide, avec régression et extension simultanées de l'ostéolyse, lésion du cartilage et diminution de la fente articulaire avec image "en arcade". A noter encore une certaine opacification diffuse de toute la région articulaire (capsule).

Etudiées séparément, ces altérations n'ont certes rien de spécifique, mais nous pensons que leur association forme un tout caractéristique permettant le diagnostic d'ostéo-arthropathie par hémorragies. De telles lésions, associées à l'hémophilie, ont été remarquablement décrites par FONIO. Le contexte familial de notre malade et l'apparition d'incidents hémorragiques à d'autres niveaux, nous confirment dans cette opinion.

Il y a pourtant deux faits qui ne concordent pas entièrement :

- Le patient n'a jamais présenté de symptômes d'épanchement articulaire. Il nous faut admettre, si le diagnostic est juste, que les lésions sont dues à de petites hémorragies répétées, synoviales et osseuses, péri-articulaires plutôt qu'intra-articulaires. Cette hypothèse est soutenue par l'apparition d'une opacité synoviale diffuse, due probablement à un dépôt d'hémosidérine.

- D'autre part, notre malade ne souffre pas d'hémophilie. Mais on sait précisément que les thrombopathies génotypiques se manifestent cliniquement par un syndrome pseudo-hémophile que seuls les tests biologiques spécialisés permettent de différencier de l'hémophilie réelle. L'ostéo-arthropathie, il est vrai, n'a, à notre connaissance, encore jamais été décrite dans la thrombopathie, et c'est là un des faits les plus intéressants de notre cas. Une telle lésion pourrait provenir de l'adjonction, à cette maladie, d'un syndrome dû à une substance anticoagulante du sang.

Nous avons pu affirmer notre diagnostic par l'exclusion d'autres affections, avant tout infectieuses et rhumatismales.

L'ostéite infectieuse chronique peut être facilement écartée, en premier lieu par l'évolution si lente, torpide, et la pénurie de signes cliniques de notre cas. De plus, nous

n'observons ni séquestration ni réaction périostée, qui sont de règle au cours de l'ostéomyélite. Quant à l'abcès de Brodie, en général solitaire, il donne des manifestations cliniques plus marquées et s'accompagne d'une forte ostéosclérose réactionnelle (WIGH et THOMPSON).

Bien plus difficile à exclure est l'ostéo-arthrite tuberculeuse. Il s'agirait essentiellement de la forme carie sèche. Or, il existe un certain nombre de faits s'opposant à ce diagnostic. La tuberculose ostéo-articulaire se développe d'habitude à partir d'un seul foyer centro-osseux ; dans notre cas, les géodes sont d'emblée multiples. Malgré l'extension du processus et l'atteinte de l'articulation même, les troubles cliniques ne se sont pas beaucoup accentués, les symptômes locaux étant relativement bénins, à l'encontre de ce qu'on voit habituellement dans la phase correspondante de la bacillose. Les examens biologiques (vitesse de sédimentation érythrocytaire, leucogramme) sont restés strictement normaux.

L'ostéosclérose réactionnelle est faible, en revanche, on constate l'apparition précoce d'un (pseudo)-ostéophyte marginal qu'on ne rencontre pratiquement pas dans la tuberculose. Enfin, il n'existe aucune participation des parties molles, ni abcès froid, ni fistule (PADOVANI).

Les mycoses s'attaquent de préférence au tibia. Ces maladies, rares, présentent toutes, lorsqu'elles ne sont pas traitées, une forte tendance à dépasser les limites de l'os et finissent par former des abcès fistulisants dans les parties molles.

La syphilis congénitale tardive, découverte habituellement par la seule radiographie, lèse volontiers le tibia. Ses images parfois polymorphes sont toujours accompagnées d'une réaction périostée très accentuée (DE SEZE et HERBAULT). D'ailleurs, notre malade n'a jamais présenté de signes de luës, et la réaction de Bordet-Wassermann dans le sang est négative.

Les ostéites à bacille d'Eberth et à brucellas, rares, se localisent presque exclusivement au rachis.

La polyarthrite chronique évolutive peut avoir un début mono-articulaire, mais la localisation est bien différente et ne touche qu'exceptionnellement l'articulation tibio-tarsienne. Elle devient en général pluri-articulaire. Les géodes n'apparaissent que secondairement, après une certaine durée de la maladie. Enfin, les tableaux clinique et biologique, nettement définis, ne correspondent pas à notre cas.

L'ostéo-nécrose épiphysaire idiopathique de l'adulte, très rare, n'a jamais été décrite avec cette localisation. Elle s'accompagne de troubles subjectifs plus marqués menant à une restriction fonctionnelle importante, ne débute jamais par des foyers multiples et détermine une ostéosclérose et une déformation caractéristiques.

La maladie de Paget, si elle se localise aux os longs, préfère la métaphyse à l'épiphyse, et se borne rarement à une zone aussi restreinte que dans notre cas. Elle est presque toujours accompagnée d'une augmentation de la température cutanée, provoque une image osseuse bien plus polymorphe, et ne lèse pas les articulations.

La réticulose bénigne de Besnier-Boeck-Schaumann, lorsqu'elle attaque le squelette (maladie de Jüdling-Perthes), se localise avec prédilection aux diaphyses des os longs. Mais les géodes provoquées frappent par leur netteté "à l'emporte-pièce" et les articulations restent strictement intactes.

La lymphogranulomatose maligne de Hodgkin ne débute jamais au niveau du squelette. Notre malade n'a pas présenté la moindre adénopathie suspecte ni autre signe rappelant cette affection.

Les tumeurs bénignes de l'os sont caractérisées par leur apparition solitaire, sous forme d'un kyste bien net.

Enfin, les tumeurs malignes peuvent être écartées, l'évolution que présente notre cas étant bien trop prolongée et torpide.

Nous nous trouvons donc en face de l'association rarissime

- d'une thrombopathie pseudo-hémophile probablement constitutionnelle (se rapprochant de la forme de Willebrand-Jürgens),
- d'une substance anticoagulante dans le sang périphérique,
- et d'une ostéo-arthropathie du type décrit dans l'hémophilie classique.

La littérature, si elle abonde en descriptions de l'ostéo-arthropathie dans l'hémophilie A*), est extrêmement pauvre

*) Un seul cas d'hémophilie B (Christmas disease) avec ostéo-arthropathie associée nous est connu (BUCKLER et BACON).

en ce qui concerne les lésions osseuses provoquées par d'autres hémopathies hémorragiques, mis à part le scorbut.

Aucune association d'une thrombopathie ou d'une autre affection des plaquettes avec une ostéopathie ne nous est connue.

De nombreux cas de présence d'un facteur sanguin inhibiteur de la coagulation ont été rapportés (ALLEN et coll., CRADDOCK et LAWRENCE, KOLLER et FRITSCHY, CRAVAREZZA et STURA, HILZIG et coll.). La possibilité de l'association de ce syndrome à n'importe quelle autre altération de la coagulation est connue, mais nous n'avons trouvé aucune publication relatant sa co-existence avec une ostéo-arthropathie.

Le problème thérapeutique, dans notre cas complexe, est difficile à résoudre.

Pour l'hémopathie hémorragique thrombopathique, aucune thérapie causale n'est connue. Nous avons pu diminuer quelque peu, et passagèrement, la tendance aux hémorragies, en injectant une thromboplastine tissulaire (Tachostyptan). Le traitement reste donc symptomatique, se bornant à juguler les saignements : pansement compressif in loco, applications de thromboplastine sous différentes formes, suspension concentrée de plaquettes (si possible), perfusion de plasma concentré frais, transfusion directe de sang.

La neutralisation de la substance anticoagulante circulante pourrait être envisagée par le bleu de toluidine ou le sulfate de protamine, ou encore, par une préparation de venin de serpent (Reptilase).

Pour ce qui concerne l'affection de la cheville, nous avons proposé un traitement à la Prednisone et une immobilisation complète par plâtre pendant deux mois, suivie d'une mobilisation et d'une rééducation prudentes.

R E S U M E

Après avoir rappelé la classification des hémopathies dans le sens large du terme, nous étudions plus particulièrement celles susceptibles de s'accompagner d'altérations osseuses.

Nous constatons que la plupart de ces syndromes associés sont non hémorragiques (anémies hémolytiques génotypiques, leucopathies, réticulopathies).

Parmi les diathèses hémorragiques associées à des ostéoarthropathies, la majorité des cas publiés concernent l'hémophilie A et le scorbut. L'hémophilie B n'est représentée que par le rapport d'un cas.

Nous décrivons ensuite un cas d'association des trois syndromes suivants :

- diathèse hémorragique pseudo-hémophilique probablement génotypique, par thrombopathie, ressemblant à la maladie constitutionnelle de Willebrand-Jürgens.

- présence dans le sang circulant d'un facteur anticoagulant.

- ostéo-arthropathie de la cheville ressemblant à celle rencontrée au cours de l'hémophilie.

Discussion du diagnostic, du diagnostic différentiel et de la thérapeutique.

B I B L I O G R A P H I E

- 1.- Acuna, M. - Altérations radiologiques du squelette dans l'ictère hémolytique congénital. Bull. Mém. Soc. Hôp. Paris, 53, 1528-1535, avril 1937.
- 2.- Allen, J.G., Grossmann, B.J., Elghammer, R.M., Moulder, P.V., McKeen, C.L., Jacobson, L.Q., Pierce, M., Smith, T. R. et Crosbie, I.M. : Abnormal bleeding. J. Amer. Med. Ass., 139, 1251-1254, 1949.
- 3.- Apitz, M. : Cité par Caussade et coll.
- 4.- Arkin, A.M. et Schein, A.J. : Aseptic necrosis in Gaucher's disease. J. Bone Joint Surg. (Amer. vol.) 30 A, 631-641, décembre 1948.
- 5.- Baty, J.M. et Vogt, E.C. : Bone changes in leukemia of children. Am. J. Roentgenol. 34, 310-314, janvier 1935.
- 6.- Bertoye, H. : Cité par Caussade et coll.
- 7.- Bernard, J. : Maladies du sang et des organes hématopoïétiques. Collections médico-chirurgicales de Pasteur Vallery-Radot. Edition Médicale Flammarion, Paris, 1954.
- 8.- Biggs, R.M. et Douglas, A.S. : The thromboplastin generation test. J. Clin. Pathol. 6, 23-28, mai 1953.
- 9.- Biggs, R.M., Douglas, A.S., McFarlane, R.G., Dacie, J.V., Pithey, W.R., Merskey, C., O'Brien, J.R. : Christmas disease. Brit. Med. J. 27, 1378-1389, août 1952.

- 10.- Bousser, J. et Froment, J. : Le lymphome giganto-folliculaire malin ou maladie de Brill-Symmers. Sem. Hôp. Paris, 28, 3888-3904, décembre 1952.
- 11.- Brault, A. : Déformations osseuses et anémies dans l'enfance. Thèse Doct. méd. Paris, 1939.
- 12.- Brill, N.E., Baehr, G. et Rosenthal, N. : The giant cell lymphoma. J. Amer. Med. Ass. 84, 668-673, 1925.
- 13.- Bucler, W.S. et Bacon, S. : Christmas disease with hemarthrosis. Ann. Phys. Med. 2 (6), 212-213, 1955.
- 14.- Buhler, W. : Die röntgenologischen Veränderungen der Blutergelenke aus Bluterstämmen in der Schweiz. Thèse Doct. méd. Berne, 1951.
- 15.- Caffey, J. : The skeletal changes in the chronic hemolytic anemias (erythroblastic anemia, sickle cell anemia and chronic hemolytic icterus). Am. J. Roentgenol. 37, 293-324, 1937.
- 16.- Caffey, J. et Schlesinger, E.R. : Certain effects of hemophilia on the growing skeleton. Some roentgenographic observations on overgrowth and dysgenesis of the epiphyse associated with chronic hemarthrosis. J. Pediatr. 16, 549-565, 1940.
- 17.- Caminopetros, J. : L'aspect radiologique des lésions osseuses de l'anémie érythroblastique infantile. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 53, 1442-1444, 1937.
- 18.- Caussade, L., Neimann, N., Pierson, B. et Fernier, Y. : Les corrélations pathologiques du sang et des os en pédiatrie. Pédiatrie (Lyon), 8, 925-939, 1953.
- 19.- Chevallier, P. : Hémophilie (stricto sensu) avec "rhumatisme" hémophilique. Le sang, 6, 815-822, 1932.
- 20.- Christian, H.A. : Defects in membranous bones, exophthalmos and diabetes insipidus : an unusual syndrome of dyspituitarisme. Med. Clin. of North Amer., 2, 849-871, 1920.
- 21.- Craddock, G.G. et Lawrence, J.S. : A report of the mechanism of the development and action of an anticoagulant in two cases. Blood, 2, 505-509, 1947.

- 22.- Cramer, R., Matter, M. et Loeliger, A. : Die Hämophilie B. Helv. Paediatr. Acta, 8, 3-5, 1953.
- 23.- Cravarezza, F. et Stura, L. : Terapia anticoagulante e emostatica in ostetricia e ginecologia. Min. Ginecol. 7, 1-27, 1955.
- 24.- Craver, L.F. et Copeland, M.M. : Changes in the bones in the leukemias. Arch. Surg. 30, 639-646, 20 août 1935.
- 25.- Debré, R., Lamy, N., Mozer, M., See, G. et Kaplan, S. : Maladie hémolytique chez deux jumeaux avec des déformations crânio-faciale et linguale. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 53, 1465-1472, 1937.
- 26.- Diggs, L.W., Pulliam, H.N. et King, J.C. : The bone changes in sickle cell anemia. South. Med. J. 30, 249-259, 1937.
- 27.- Fanconi, G. : Die primären Anämien und Erythroblastosen im Kindesalter. Mtschr. Kinderheilk. 68, 129-136, 1937.
- 28.- Fonio, A. : Die erblichen und die sporadischen Bluterstämme in der Schweiz. Bull. Acad. Suisse Sci. Méd. 10, 299-421, 1954.
- 29.- Fonio, A. et Buhler, W. : Die roentgenologische Darstellung des Blutergelenkes an Hand von 136 Gelenkaufnahmen der Fonio'schen Sammlung. Radiologica Clinica, 21, 316-331, 1952.
- 30.- Freund, E. : Die Gelenkerkrankung der Bluter. Virch. Arch. 256, 158-188, 1925.
- 31.- Geschickter, C.F. et Copeland, M.M. : Riesenzellreaktion bei Knochengeschwülsten. Arch. Surg. 16, 807-815, 1928, 20, 240-245, 1930.
- 32.- Ghormley, R.K. et Clegg, R.S. : Bone and joint changes in hémophilia. J. Bone Joint Surg. (Amer. vol.) 30 A, 589-600, 1948.
- 33.- Giraud, G., Latour, H. et Levy, A. : Arthropathies hémophiliques. Heureux effet du lavage par les solutions de thrombine. Le Sang, 22, 132-136, 1951.
- 34.- Grumbach, L. et Levy, A. : Leucoses aiguës et tumeurs. Le sang, 19, 320-328, 1948.

- 35.- Guichard, A. : Le retentissement osseux des maladies sanguines primitives de l'adulte. Le Sang, 17, 93-118, 1946.
- 36.- Hart, G. et Lessing, V. : Der Skorbut des kleinen Kindes. Verlag Deming. Leipzig, 1913.
- 37.- Hecht, E. : Hämophilie : Kritik der Therapie. Acta med.Scand. 109, 155-159, 1941.
- 38.- Heilmeyer, L. et Begemann, H. : Blut und Blutkrankheiten. In Bergmann G. et Frey W. Handbuch der Inneren Medizin. Verlag Springer, Berlin 1951.
- 39.- Herrick, J.P. : Peculiar elongated and sickle-shaped red corpuscles in a case of severe anemia. Arch. Int. Med. 6, 517-520, 1910.
- 40.- Hitzig, W.H., Labhart, A. et Uehlinger, E. : Transitorische Hemmkörperhämophilie bei Rheumatismus. Helvet. med. Acta, 18, A, 410-412, 1951.
- 41.- Jaffe, H.L. et Lichtenstein, L. : Eosinophilic granuloma of bone. Arch. Path. 37, 99-118, 1944.
- 42.- Jelke, H. : Ein Fall von Thrombopathie. Acta paediatr. (Stockh) 30, 251-260, 1924.
- 43.- Jungling, H. : Ostitis tuberculosa multiplex cystica. Fortschr. Roentgenstr., 22, 375-378, 1921.
- 44.- Jurgens, R. : Die erblichen Thrombopathien. Erg. Inn. Med. 53, 877-885, 1937.
- 45.- Koller, F. et Fritschy, W. : Ueber die Bedeutung des Antithrombins. Helvet. med. Acta, 14, 263-269, 1947.
- 46.- König, F. : Die Gelenkerkrankungen bei Blutern mit besonderer Berücksichtigung der Diagnose. Samml. f. klin. Vorträge, N.F. (Chir.) 36, 11, 233-242, 1892.
- 47.- Lajoux, A. : Altérations osseuses au cours des maladies du sang. Thèse Doct. Méd. Paris, 1943.
- 48.- Lamy, M. : L'aspect radiologique des ostéo-arthropathies hémophiliques. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 58, 45-49, 1942.

- 49.- Lamy, M. : L'ostéo-arthropathie hémophilique et son image radiologique. Rev. Rhumatisme, 9, 137-144, 1942.
- 50.- Lance, M. : Arthropathies hémophiliques. Gaz. Hôp. 108, 724-729, 1935.
- 51.- Landolt, R.F. : Knochenveränderungen bei kindlicher Leukämie. Ueber rheumatoide Leukämieformen. Helvet. Paediatr. Acta, 1, 461-474, 1946.
- 52.- Larrieu, M.J. : Etude biologique de l'hémophilie. Rev. Prat. 21, 2307-2322, 21.7.1956.
- 53.- Lièvre, J.A. et Mallarmé, J. : Anémie ostéosclérotique. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 64, 1050-1054, 1948.
- 54.- Legant, O. et Ball, R.P. : Sickie-cell anemia in adults : roentgenographic findings. Radiology, 51, 665-675, 1948.
- 55.- Macht, S.H. et Roman, P.W. : Radiologic changes in sickle-cell anemia. Radiology, 51, 697-707, 1948.
- 56.- Marquezy, R.A. et Bonnette, J. : Les manifestations ostéo-articulaires des leucémies aiguës de l'enfant. Sem. Hôp. Paris, 25, 3883-3892, 1949.
- 57.- Moreau, J. : La dysostose hypophysaire (maladie de Schuller, syndrome de Christian), xanthomatose crânio-hypophysaire, réticulo-endothéliose crânio-hypophysaire. Arch. Franco-Belges de Chir. 32, 697-1034, 1930.
- 58.- Mozer, J.J. : Les ostéoscléroses diffuses. Les anémies ostéosclérotiques. Thèse Doct. Méd. Genève, 1927.
- 59.- Mozer, J.J. : Les ostéoscléroses diffuses. Les anémies ostéosclérotiques. Rev. Méd. Suisse Rom. 47, 802-831, 1927.
- 60.- Naitana, S. : Les altérations squelettiques au cours de la maladie de Cooley. Arch. patol. e clinica medica, 30, 159-194, 1952.
- 61.- Oberling, C. : Le réticulo-sarcome. Bu'l. Assoc. Franç. Etude Canc. 17, 259-265, 1928.
- 62.- Olmer, J. et Abignoli, E. : Leucémies à tumeur et maladie de Kahler. Presse méd. 60, 5, 92-95, 1952.

- 63.- Otani, S. et Ehrlich, J.C. : Solitary granuloma of bone simulating primary neoplasm. Am. J. Path., 16, 479-490, 1940.
- 64.- Padovani, P. : Notions actuelles sur la tuberculose osseuse. Sem. Hôp. Paris, 24, 2973-2977, 1948.
- 65.- Pavlowsky, A. : Beitrag zur Pathologie der Hämophilie. Blood, 2, 185-188, 1947. Acta Hæmatol. 3, 65-70, 1950.
- 66.- Petersen, J. : A case of osseous changes in a patient with hemophilia. Acta radiologica, 28, 323-330, 1947.
- 67.- Pizon, P. : Manifestations osseuses de la maladie de Cooley. Presse méd., 61, 418-419, 1953.
- 68.- Quattrin, N. : Beitrag zur Kenntnis der konstitutionellen Thrombopathie. Acta med. Scand. (Stockholm) 129, 37-45, 1947.
- 69.- Quenard, R. : Les réactions osseuses au cours des maladies sanguines primitives de l'adulte. Les hémopathies ostéotropes. Thèse Doct. Méd. Lyon, 1943.
- 70.- Reboul, J., Delorme, C. et Bouyssou, P. : Radio-diagnostics ostéo-articulaires dans l'hémophilie. J. méd. Bordeaux, 132, 425-279, 1955.
- 71.- Reinecke, B. et Wohlwill, V. : Ueber hämophile Gelenkerkrankung. Arch. f. Klin. Chir. 154, 425-479, 1929.
- 72.- Rosenthal, R.L., Dreskin, O.H. et Rosenthal, N. : New haemophilialike disease caused by deficiency of a third thromboplastin factor. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 82, 171-175, 1953.
- 73.- Scheuer, F. : Ueber Blutergelenke. Münch. Med. Wochenschr., 94, 447-452, 1952.
- 74.- De Sèze, St. et Ryckewaert, A. : Maladies des os et des articulations. Dans Pasteur Vallery-Radot : Collection médico-chirurgicale. Edition médicale Flammarion. Paris 1954.
- 75.- De Sèze, St. et Hubault, A. : L'ostéo-périostite syphilitique. Quelques aspects radiologiques et évolutifs observés dans les dernières années. Rev. rhumat. 19, 224-230, 1950.

- 76.- Silverman, F.N. : The skeletal lesions in leukemia. Clinical and roentgenographic observations in 103 infants and children with a review of the literature. Am. J. Roentgenol., 59, 819-844, 1948.
- 77.- Silverman, F.N. : Treatment of leukemia and allied disorders with folic acid antagonists ; effects of aminopterin on skeletal lesions. Radiology, 54, 665-678, 1950.
- 78.- Solis-Cohen, L. et Lévine, S. : Bone and joint changes in hemophilia. Am. J. Roentgenol. 34, 487-491, 1934.
- 79.- Soulier, J.P. : Syndromes hémorragiques avec atteinte isolée de la résistance capillaire. Sem. Hôp. Paris, 26, 3680-3690, 1950.
- 80.- Soulier, J.P. : Formes cliniques de l'hémophilie. Rev. Prat. VI, 21, 2295-2304, 21.7.1956.
- 81.- Spaet, T.H., Aggeler, P.M. et Kinsell, B.G. : A possible fourth plasma thromboplastin component. J. Clin. Invest. 33, 8-10, 1954.
- 82.- Sussman, M.L. : Skeletal changes associated with disease of blood. Bull. N.Y. Acad. Med., 26, 763-778, 1950.
- 83.- Symmers, D. : Giant cell lymphoma. Arch. Path. 34, 385-387, 1942.
- 84.- Uehlinger, E. Botsztejn, Ch. et Schinz, H.R. : Ewingsarkom und Knochenreticulosarkom. Klinische Diagnose und Differential-diagnose. Oncologia, 1, 193-196, 1945.
- 85.- Vogt, A. : Die osteosklerotische Anämie von Typus M.B.Schmidt und die osteosklerotische Leukämie. Fortschr. a.d. Geb. Röntgenstrahl, 71, 697-717, 1949.
- 86.- Whipple, G.H. et Bradford, W.L. : Mediterranean disease, thalassemia (Erythroblastic anemia of Cooley). J. of Pediatr. 9, 279-311, 1936.
- 87.- Wigh, R. et Thompson, H.J. : Cortical fissuring in osteomyelitis complicating sickle-cell anemia. Radiology, 55, 553-556, 1950.

